N° d'ordre : 133

THÈSES

présentées
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE LYON
pour obtenir
le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Marie Cécile GERPHAGNON
Ingénieur E. S. C. I. L.
Licenciée ès-Sciences
Attachée de Recherches au C. N. R. S.

PREMIÈRE THÈSE

Nouvelles synthèses de coumarines non substituées en position 4

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 21 Octobre 1961
devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE
Président

J. CHOPIN R. PARIS C. MENTZER
Examinateurs

N° d'ordre : 133

THÈSES

présentées
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE LYON
pour obtenir
le titre d'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Marie Cécile GERPHAGNON
Ingénieur E. S. C. I. L.
Licenciée ès-Sciences
Attachée de Recherches au C. N. R. S.

PREMIÈRE THÈSE

Nouvelles synthèses de coumarines non substituées en position 4

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 21 Octobre 1961
devant la Commission d'Examen

MM. J. COLONGE
Président

J. CHOPIN R. PARIS C. MENTZER
Examinateurs

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE DE LYON - FACULTE DES SCIENCES

Doyens Honoraires

MM. LONGCHAMBON, DOUIN, MOUSSA

Professeurs Honoraires

MM. LOCQUIN, de LARAMBERGUE, DOEUVRE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA

Doyen

M. GAUTHIER H.

Assesseur

M. BRACONNIER

Professeurs

MM.	LONGCHAMBON	Minéralogie
	DEJARDIN	Physique générale
	DOUIN	Botanique
	EYRAUD H.	Calcul différentiel et intégral
	COURTY	Chimie-Physique
	PRETTRE	Chimie Industrielle
	KUHNER	Microbiologie et Mycologie
	MALECOT	Mécanique rationelle et appliquée
	PARIS	Chimie minérale
	AUMERAS	Chimie
	COLONGE	Chimie organique
	FLANDRIN	Géologie appliquée
	JANIN	Physique expérimentale
	BERNARD	Physique industrielle
	DUFAY J.	Astronomie
	NIGON	Zoologie expérimentale
	GAUTHIER H.	Géologie
	VIRET	Géologie
	WAUTIER	Zoologie
	CHOPIN	Chimie Biologique
	CUEILLERON	Chimie
	BRACONNIER	Mathématiques
	EYRAUD Ch.	Chimie Physique appliquée
	JAFFARD	Méthodes Mathématiques de la Physique
	SARAZIN	Physique nucléaire
	BOIDIN	Botanique

Professeurs sans Chaire

MM. BOUTILLIER	Minéralogie
LESNARD	Physique
DREUX	Chimie organique
GRANDMONTAGNE	Physique
LAFOUCRIERE	Physique nucléaire
TEICHNER	Chimie Industrielle
GAUTE	Physique
MERLIN	Chimie M.P.C.
PACHECO	Chimie biologique
PAVANS de CECCATY	Zoologie

Maîtres de Conférences

MM. DEPRAZ	Physique nucléaire
FERON	Mathématiques
PHILBERT	Physique nucléaire
BERSILLON	Physiologie végétale S.P.C.N.
DAVID L.	Géologie
GAUTHIER J.	Chimie
LAFORGUE	Physique
LEGAY	Zoologie expérimentale S.P.C.N.
PERES	Physiologie
UZAN	Physique S.P.C.N.
CHENEVOY	Géologie appliquée
Mle MAITROT	Physique
CHANEL	Psychophysiologie
ASCH	Physique
DUFAY M.	Physique
GINET	Zoologie
MAURY	Mathématiques
MICHEL	Minéralogie
Mme ERICSON	Physique Générale

Maîtres de Conférences adjoints

MM. PIERRON	Chimie
LEMONDE	Physique

Secrétaire Principal Honoraire

M. ROUX

Secrétaire Principal

M.BURNET

A Monsieur C.MENTZER

Professeur Honoraire
à la Faculté des Sciences de Lyon

Professeur de Chimie
au Museum National d'Histoire Naturelle

En témoignage de notre respect et de
notre gratitude

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550016_0018

A Monsieur D.MOLHO

Maître de Recherches
au Centre National de la Recherche Scientifique

Sous-Directeur
au Museum National d'Histoire Naturelle

Notre respectueux attachement et
notre reconnaissance

AVANT PROPOS

Ce travail a été commencé au Laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté des Sciences de Lyon et achevé au Laboratoire de Chimie Appliquée aux Corps Organisés du Muséum National d'Histoire Naturelle, grâce à l'appui matériel du Centre National de la Recherche Scientifique que nous remercions.

Nous nous permettons avant de l'exposer, d'exprimer à Monsieur le Professeur C.MENTZER notre sincère gratitude pour l'attention bienveillante et l'enthousiasme avec lesquels il a toujours suivi nos recherches.

Nous tenons spécialement à dire notre profonde reconnaissance au Docteur D.MOLHO : il nous a inspiré ce travail et nous avons eu très souvent recours à ses vastes connaissances en Chimie Organique.

Que Monsieur le Professeur J.COLONGE, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon veuille bien trouver ici nos très vifs remerciements pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury, ainsi que Messieurs les Professeurs R.PARIS et J.CHOPIN qui ont accepté d'en faire partie.

Nos remerciements vont aussi à Monsieur et Madame SEMET, de la Faculté des Sciences de Lyon, à Monsieur DORIE de la Faculté des Sciences de Paris et à Mademoiselle JARREAU, du Muséum National d'Histoire Naturelle, ainsi qu'à Monsieur HENRY, de l'I.R.C.H.A. pour leur amicale collaboration.

Enfin, à tous nos camarades de Laboratoire, de Lyon comme de Paris, nous sommes heureux d'exprimer notre réelle amitié.

-=-=-=-

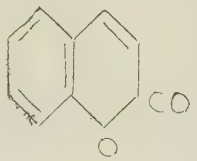
INTRODUCTION

Les coumarines, ou benzo α-pyrones, constituent un groupe important de composés naturels, isolés du domaine végétal, à l'état libre ou combiné.

La synthèse des coumarines naturelles par les méthodes classiques est rendue souvent délicate par la difficulté d'obtention des matières premières. Or les études structurales entreprises jusqu'à ce jour permettent de les classer de la manière suivante :

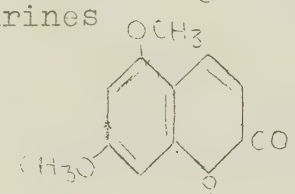
1- Groupe de la coumarine simple

exemple : coumarine



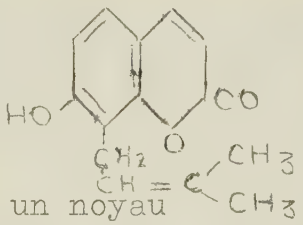
2- Groupe des hydroxy ou alkoxy coumarines

exemple : citroptène



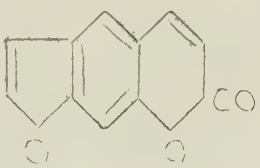
3- Groupe des hydroxy ou alkoxy coumarines possédant un reste alkyl ou alkényl

exemple : osthénol



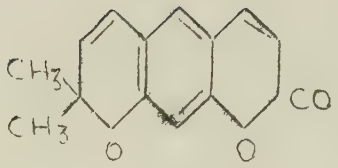
4- Groupe des furocoumarines possédant un noyau furane greffé sur le noyau benzénique

exemple : psoralène



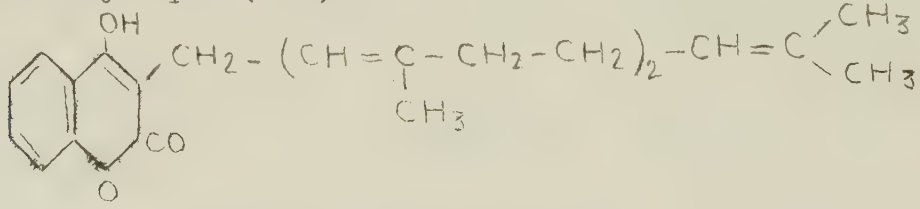
5- Groupe des pyronochromènes

exemple : xanthylétine

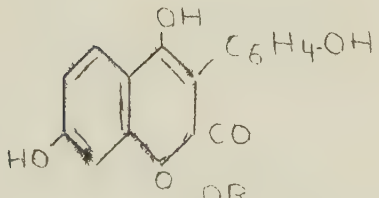


Un examen attentif de ces différentes structures montre que si des substituants divers peuvent occuper n'importe quelle position sur le noyau benzénique ou pyrannique, la position 4 n'est que très rarement occupée. Hormis quelques phényl-4 coumarines récemment découvertes, il n'y a en effet, à notre connaissance que trois hydroxy-4 coumarines naturelles : le dicoumarol, l'ammorésinol (I) et l'isoshekanigénine (II), et deux benzo-3,4 coumarines : l'alternariol et son ester méthylique (III).

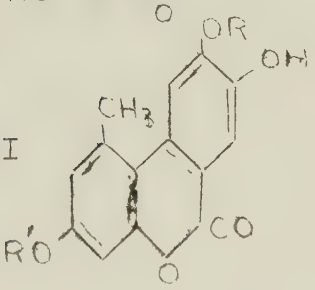
I



II



III



$R = R' = H$

ou $R = R' = CH_3$

Le problème de la synthèse des coumarines naturelles est donc lié à celui de la synthèse des coumarines non substituées en position 4. C'est l'objet de notre travail que nous avons exposé de la manière suivante :

Après avoir rappelé dans un préliminaire les

méthodes classiques d'obtention de ces coumarines, nous avons envisagé les différentes méthodes nouvelles qui font chacune l'objet d'un chapitre.

CHAPITRE I - Condensation thermique des phénols avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle.

Nous savions que les esters β-cétoniques et maloniques monosubstitués peuvent se condenser avec les phénols à chaud et en l'absence de catalyseurs pour conduire à des chromones, des flavones et des hydroxy-4 coumarines.

L'emploi de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle jouant le rôle d'ester β-cétonique, nous a conduit dans tous les cas à des dérivés coumariniques non substitués en position 4.

Nous avons également comparé cette application nouvelle de la condensation thermique à des méthodes catalytiques utilisant, soit l'éthylate de sodium, soit l'acide sulfurique concentré, inemployé encore dans ce domaine.

Cette méthode thermique nous a permis de synthétiser des hydroxy et alkoxy coumarines naturelles.

CHAPITRE II - Déshydrogénation des dihydrocoumarines

Nous pouvions aussi envisager l'obtention de coumarines non substituées en position 4, par déshydrogénation des dihydrocoumarines correspondantes.

Tout d'abord, pour préparer ces dihydrocoumarines par une méthode de synthèse directe, nous nous sommes proposé d'appliquer le procédé de condensation thermique.

Nous connaissions la grande facilité avec laquelle les bases de Mannich phénoliques se condensent par voie purement thermique avec les hydroxy-4 coumarines. Envisageant alors une telle condensation de ces bases avec les malonates d'éthyle, nous pensions accéder aux dihydrocoumarines.

Contrairement à nos prévisions, nous avons obtenu, non pas des dihydrocoumarines, mais une spirodihydrocoumarine, dont nous avons fait une étude approfondie et démontré la structure par voie synthétique.

Cette méthode n'aboutissant pas aux dihydrocoumarines attendues, n'a pas été poursuivie plus avant.

CHAPITRE III - Hydroxylation et déshydroxylation des coumarines.

Dans certains cas, on peut envisager que la biogénèse des composés en C_6C_3 ou $C_6C_3C_6$, plus ou moins hydroxylés, se fait par oxydation nucléaire ou par réduction. Nous avons voulu vérifier au laboratoire, un tel passage dans le domaine des coumarines, et l'appliquer par la suite à la synthèse de coumarines non substituées en 4.

L'étude de l'oxydation nucléaire, par la méthode d'Elbs, nous a effectivement montré ce passage. Ainsi nous avons pu obtenir des polyhydroxycoumarines à partir des monohydroxycoumarines correspondantes.

Mais surtout l'étude de la réduction nucléaire nous a permis de passer, au moyen d'une méthode originale et spécifique, des hydroxy-4 coumarines, faciles d'accès, aux coumarines non substituées en position 4, par l'intermédiaire de leur ester tosylique.

Nous avons pu étendre cette méthode qui s'est montrée très générale, à la synthèse de nombreuses coumarines.

Nous avons ainsi obtenu quelques furocoumarines naturelles, particulièrement difficiles à préparer. Nous avons également pu mettre en évidence, un passage des furochromones aux furocoumarines. Du point de vue biogénétique, ce résultat nous permet dès lors de leur envisager un précurseur commun, étant donné leur présence dans des espèces végétales apparentées.

-=-=-=-=-

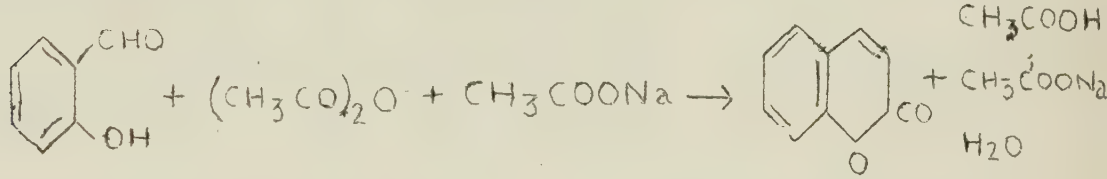
METHODES GENERALES DE SYNTHESE DES COUMARINES NON SUBSTITUEES EN POSITION 4

Il existe deux grands groupes de synthèse des coumarines : la méthode de Perkin et la méthode de Pechmann, qui ont d'ailleurs fait l'objet de nombreuses variantes. Avant d'examiner leur application à la synthèse des coumarines non substituées en position 4, nous nous permettrons une parenthèse pour rappeler brièvement les principes de ces deux méthodes.

I- METHODE DE PERKIN (1)

1 - Principe

En 1868, W.H.PERKIN (2) décrivait une synthèse de la coumarine par condensation de sel de sodium de la salicylaldéhyde avec l'anhydride acétique et l'acétate de sodium.

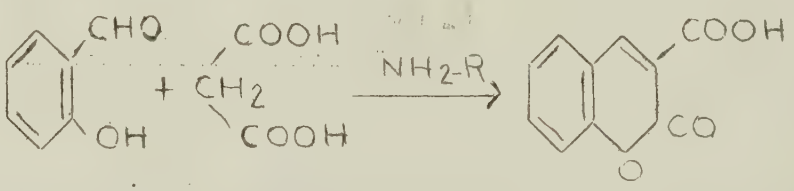


Plus tard, l'étude de cette réaction conduisait à la découverte d'une nouvelle méthode de préparation des acides cinnamiques, connue sous le nom de réaction de Perkin. La réaction fondamentale de cette synthèse est la condensation des sels de l'acide acétique avec les aldéhydes aussi bien aliphatiques qu'aromatiques, en présence d'anhydride acétique comme agent de condensation (4).

Pour obtenir les coumarines, la seule condition particulière est que l'aldéhyde possède un hydroxyle en position ortho, pour que la formation du cycle pyrannique soit possible.

La variété de la substitution de l'anhydride homologue de l'anhydride acétique, permet d'obtenir des coumarines substituées en position 3 (3-5-6). Les aldéhydes polysubstituées entraînent des substitutions sur le noyau benzénique (7-8).

Une première modification de cette méthode est due à KNOEVENAGEL (9) qui emploie l'acide malonique. Les carboxy-3 coumarines sont obtenues de cette manière, mais une décarboxylation éventuelle pour obtenir la coumarine libre (10) diminue souvent le rendement.



Une seconde modification est obtenue en remplaçant les o-hydroxyaldéhydes par les acétophénones et les benzophénones o-hydroxylées. Nous ne citerons pas les nombreux travaux qui ont été réalisés d'après cette méthode. Rappelons seulement que les premières études sont dues à W.N.NAGAI (11) et à Y.TAHARA (12), ainsi qu'à HEILBRON, HEY et LYTHGOE (13).

2- Application à la synthèse des coumarines non substituées en position 4

Nous voyons que la réaction de PERKIN, sauf s'il s'agit d'acétophénones ou de benzophénones, conduit naturellement aux coumarines non substituées en position 4. Elle a été appliquée avec succès à un nombre important de salicylaldéhydes en donnant avec des rendements divers (14) la coumarine et l'acide acétyl coumarique. Mais la plupart du temps, ces rendements sont défectueux par formation de résines.

De plus, les obstacles rencontrés viennent surtout de la difficulté d'obtention des salicylaldéhydes substituées nécessaires, qui limite considérablement l'intérêt de la réaction. Très souvent ce problème se pose dans le cas des aldéhydes correspondant aux coumarines naturelles.

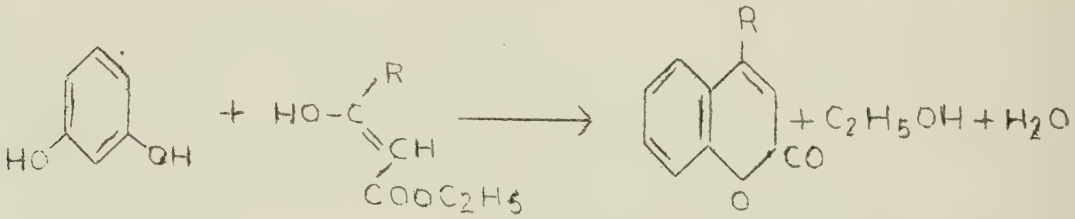
D'autre part, certains acides coumariques ne se cyclisent que difficilement : c'est ainsi que les o-méthoxybenzaldéhydes conduisent surtout aux acides o-méthoxycoumariques qui résistent à la lactonisation (15).

II- METHODE DE PECHMANN (16)

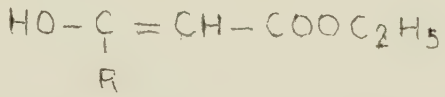
1- Principe

La condensation des esters β-cétoniques avec les phénols, en présence d'un agent de condensation (déshydratant), est connue sous le nom de synthèse de PECHMANN (17).

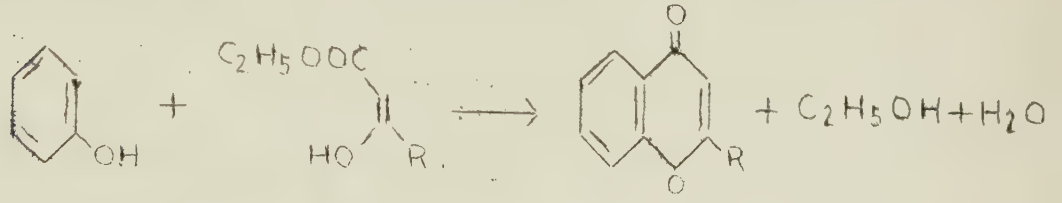
Cette synthèse est la méthode la plus importante de préparation des coumarines :



L'ester β-cétonique réagit sous sa forme énolique :



Les nombreuses possibilités de cette réaction sont évidentes. D'importants travaux ont porté sur l'étude du phénol, de l'ester, de l'agent de condensation surtout, dont la nature permet quelquefois la formation de chromones. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur ce mécanisme (Chapitre I, page 13).



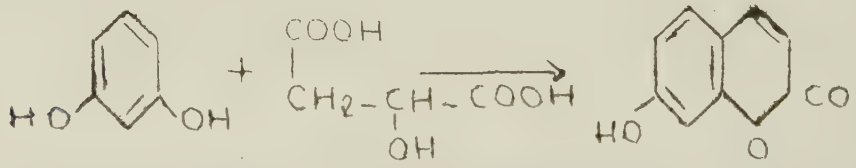
Signalons une variante intéressante de la réaction de PECHMANN : la condensation des quinones avec des énolates (18-19).

2- Application à la synthèse des coumarines non substituées en position 4

Ce n'est que dans quelques cas particuliers que la réaction de PECHMANN conduit aux coumarines non substituées en position 4.

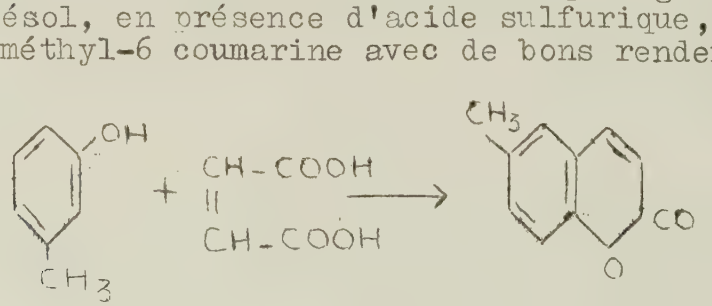
En effet, la substitution sur le noyau pyranniqu dépend évidemment de la nature de l'ester.

C'est ainsi que l'emploi de l'acide malique utilisé par PECHMANN (19-20), conduit à ces coumarines. Cependant, même avec cette modification, la réaction reste limitée : l'acide malique ne peut pas se condenser avec les phénols polysubstitués, et souvent, même lorsque la condensation a lieu, les rendements sont faibles et des produits résineux se forment.

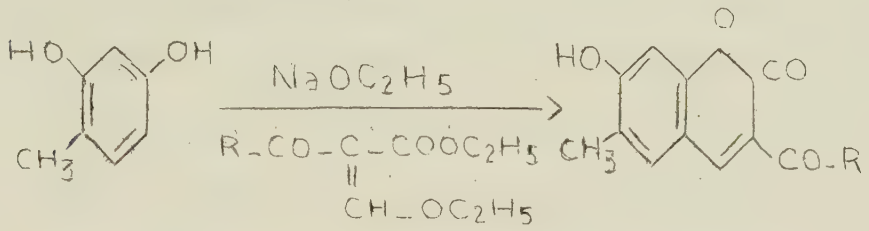


Nous connaissons encore quelques cas particuliers de formation de coumarines non substituées en position 4 :

- L'acide fumarique et l'acide maléique agissent sur le p-crésol, en présence d'acide sulfurique, pour donner la méthyl-6 coumarine avec de bons rendements :



- La condensation de PECHMANN a également pu s'effectuer dans ce sens avec d'autres dérivés des β-cétoesters. C'est ainsi que la condensation de l'éthoxyméthylène acétoacétate,-malonate et -benzoylacétate, avec divers résorcinols, en présence d'éthylate de sodium comme agent de condensation, amène à des coumarines seulement substituées en 3 (22-23).



- De même la condensation de la résorcine avec l'α-formyl cyanure de benzyle, en présence de chlorure de zinc, d'acide chlorhydrique ou d'oxychlorure de phosphore, donne de faibles quantités de phényl-3 coumarines (24-25).

EN RESUME, nous voyons que la méthode de Perkin, comme la méthode de Pechmann n'offrent que des possibilités restreintes de synthèse des coumarines non substituées en position 4. Aussi nous sommes-nous proposé de mettre au point des méthodes nouvelles d'obtention de ces coumarines, en vue de la préparation des coumarines naturelles.

BIBLIOGRAPHIE

1- Organic Reactions-1942,1,210

2- W.H.PERKIN - J.C.S. 1858,21,53

3- W.H.PERKIN - J.C.S., 1877,31,388

4- M.ASANO,Y.KAMEDA - Ber. 1934,67,1524

5- W.H.PERKIN - J.C.S., 1875,28,10

6- A.OGLIARO - Gazz.Chim.Ital. 1879,28,428

7- F.TIEMANN,E.ELKENBERG - Ber.1879,12,1002

8- L.GATTERMANN,M.KOBNER - Ber. 1899,32,287

9- E.KNOEVENAGEL - Ber. 1898,31,2585

10- P.CHUIT,F.BOLSING - Bull.Soc.Chim. 1906,(3),35,76

11- W.N.NAGAI - Ber. 1892,25,1291

12- Y.TAHARA - Ber. 1892,25,1304

13- I.M.HEILBRON,D.H.HEY,B.LYTHGOE - J.C.S.,1934,1581

14- E.SPATH - Ber.1937,70 A,83

15- D.CHAKRAVARTI - J.Ind.Chem.Soc. 1943,20,338

16- H.PECHMANN, C.DUISBERG - Ber. 1883,16,2119

17- Organic Reactions - 1953,VII.I,58

18- I.L.SMITH,F.J.DOBROVOLNY - J.A.C.S. 1926,48,1693

19- I.L.SMITH and coll. - J.A.C.S. 1937,59,662-679

20- H.PECHMANN - Ber.1884,17,929

21- H.PECHMANN -WELSH - Ber.1884,17,1646

22- R.WEISS-MERKSAMMER - Mon. 1928,50,115

23- R.WEISS,A.KRATZ - Mon. 1929,51,386

24- W.BORSCHE - Ber. 1929,62,2043

25- BADHVAR and coll. - J.C.S. 1931,1541

CHAPITRE I

CONDENSATION THERMIQUE DES PHENOLS AVEC L'ETHOXYMETHYLENE MALONATE D'ETHYLE

I- INTRODUCTION

1- Condensation des phénols avec les malonates

Les nombreux travaux effectués dans ce laboratoire au cours de ces dernières années, ont montré que la méthode de condensation thermique sans catalyseurs, étudiée par C.MENTZER et Melle URBAIN (1), à la suite des travaux de BAUMGARTEN sur la condensation thermique des amines aromatiques et des malonates, semblait être, à l'heure actuelle, une voie de recherche particulièrement féconde, capable d'être étendue à l'ensemble du groupe des cycles benzopyronniques.

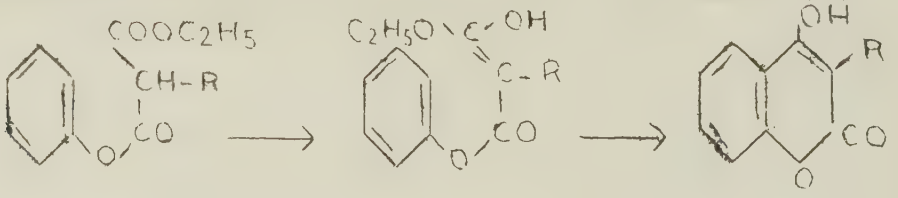
C'est ainsi qu'il a été montré que les esters β-cétoniques et maloniques peuvent se condenser avec les phénols à chaud et en l'absence de catalyseurs, pour conduire à des chromones, des flavones ou des hydroxy-4 coumarines (2-3-4-5).

a) Coumarines

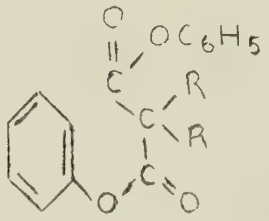
Les premières applications de cette méthode ont porté sur l'obtention de quelques hydroxy-4 coumarines (1-4-5-6). Par la suite de nombreux corps de cette série ont pu être synthétisés (7).

Il était montré que seuls les esters maloniques monosubstitués sont capables de réagir avec les phénols, alors que les esters non substitués ou disubstitués n'aboutissent jamais à des composés définis.

La formation des hydroxy-4 coumarines par cette condensation s'explique de la manière suivante (8) :



Pourtant ZIEGLER (9) montrait depuis, qu'en présence d'un catalyseur tel que le chlorure d'aluminium, les malonates non substitués ou disubstitués pouvaient aussi conduire aux hydroxy-4 coumarines. Dans ce dernier exemple relatif aux malonates disubstitués, l'un des radicaux, est éliminé au cours de la condensation, à la suite d'une rupture au niveau de la liaison C-C



R = C_2H_5, C_4H_9

b) Chromones

Une première généralisation de cette méthode consiste dans le remplacement de l'ester malonique par un ester β-cétonique.

Il était bien connu en effet que les phénols se condensent avec les esters β-cétoniques, sous l'influence de certains déshydratants, pour donner soit des coumarines (PECHMANN, 10-11), soit des chromones (SIMONIS, 12). Mais si la première réaction, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, passe pour être très générale et s'effectuer la plupart du temps avec de bons rendements, la seconde est beaucoup plus limitée et nécessite des conditions opératoires particulières. Ainsi, certains auteurs attribuent un rôle important à l'agent de déshydratation dans l'orientation de la réaction : seul l'anhydride phosphorique serait apte à former des chromones.

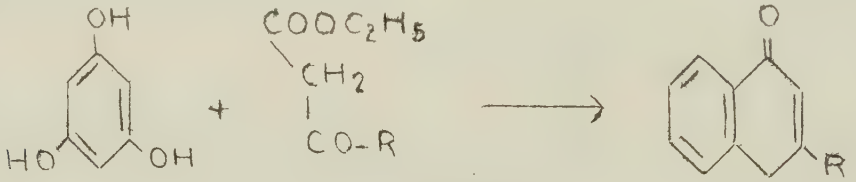
Cependant, il existe des cas, où, quel que soit le déshydratant utilisé, la condensation n'aboutit qu'aux coumarines. Enfin, dans le cas des polyphénols, seules les coumarines se forment.

Néanmoins, MOLHO, VERCIER et MENTZER (2) ont montré que le chauffage de certains esters β-cétoniques, substitués en α, avec un polyphénol, peut donner naissance à des hydroxychromones, à condition d'éviter l'addition de cacatlyseurs de déshydratation dans le milieu réactionnel.

c) Flavones

Enfin, l'étude systématique par MENTZER et PILLON (3) la condensation thermique des phénols et des esters β-cétoniques a montré que cette réaction présente un très grand degré de généralité.

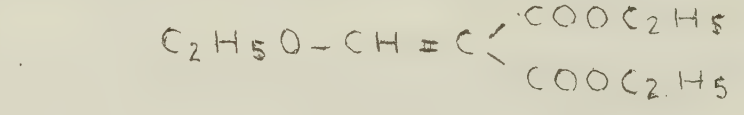
En ce qui concerne l'ester, la substitution n'est pas nécessaire et le remplacement d'un reste alkyl par un aryl a permis d'accéder aux composés flavoniques. Ainsi :



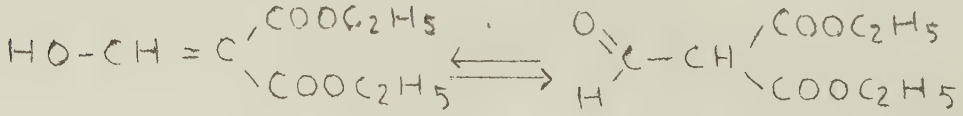
R : Reste aromatique ⟶ flavones
R : H ou reste alkyl ⟶ chromones

2- Emploi de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle

Etant donné ces différentes possibilités nous pouvions nous demander quel allait être le comportement, vis à vis des phénols, de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle. Cet ester, en effet, peut être considéré soit comme un malonate disubstitué (I), soit comme un ester β-aldéhydique carbéthoxylé (éther éthylique de la forme énolique du formyl malonate d'éthyle) (II)



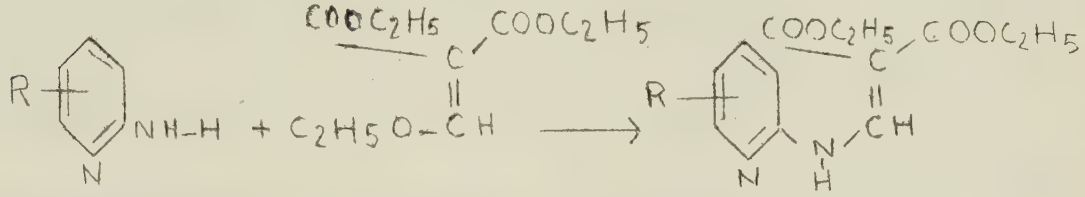
I



II

De plus, deux possibilités de condensation sont mises en évidence dans de nombreux travaux :

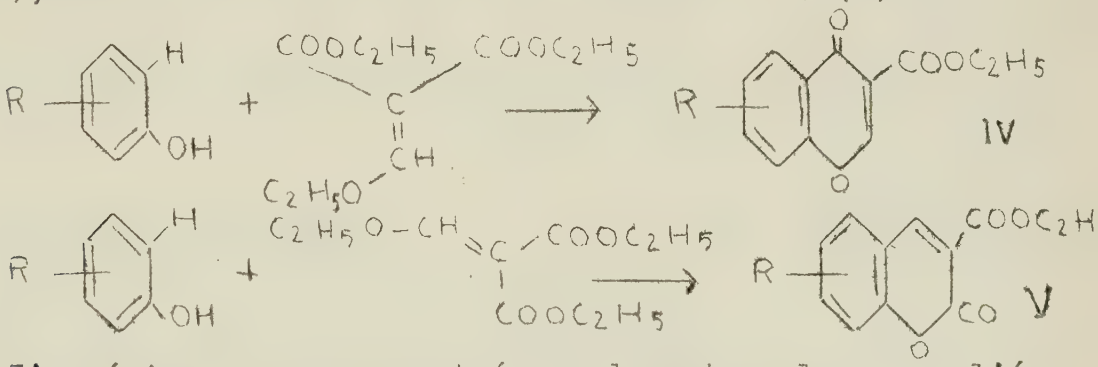
Ainsi, reprenant les résultats de TCHITCHIBABINE (13) sur la condensation thermique des malonates avec les amino-2 pyridines, LAPPIN (14) et HAUSER (15) étudiaient son comportement dans une telle réaction. Ils observaient la formation du produit ouvert suivant (III), qui pourrait



éventuellement se cycliser.

D'autre part, WEISS et KRATZ (16), par condensation de la résorcine avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium comme catalyseur, réalisaient la synthèse de l'ombelliférone carboxylate d'éthyle.

Donc, par condensation thermique, sans catalyseur, de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle avec les phénols, nous pouvions nous attendre à la formation, soit de chromones, (IV), soit de coumarines non substituées en 4 (V) :



L'expérience nous a montré que dans tous les cas, l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle réagit effectivement comme les esters β-cétoniques. Mais dans tous les cas, il y a formation de dérivés coumariniques et non de chromones.

Nous allons montrer comment cette méthode nous a permis de synthétiser des coumarines non substituées en position 4, et plus particulièrement des coumarines naturelles hydroxylées sur le noyau.

II- SYNTHESE DE COUMARINES NON SUBSTITUEES EN POSITION 4

Nous distinguerons deux grands groupes de coumarines non substituées en position 4 que nous avons préparées par condensation thermique de l'éthoxyméthylène malonate avec les phénols:

- d'une part celui des coumarines naturelles et de leurs dérivés,

- d'autre part, celui des coumarines purement synthétiques.

Nous nous sommes également attaché aux deux points particulièrement importants que nous avons signalés :

- la différence de comportement dans une telle réaction des monophénols et des polyphénols,

- la comparaison des résultats obtenus dans chaque condensation par l'emploi, soit de la méthode thermique, soit de méthodes catalytiques utilisant des catalyseurs classiques, tels que l'acide sulfurique concentré ou l'éthylate de sodium, mais qui n'avaient pas été encore employés dans les synthèses que nous avons réalisées.

Enfin, chaque composé a été comparé avec un échantillon authentique que nous avons préparé par le procédé habituel.

A - COUMARINES NATURELLES

La méthode catalytique ayant montré la réactivité particulière de la résorcine avec l'EMME (16), nous avons effectué nos premières recherches avec ce phénol. Nous avons continué nos condensations avec les polyphénols qui nous ont conduit, nous allons le voir, à la synthèse d'hydroxy et alkoxy coumarines naturelles.

I- Condensation avec la résorcine-Ombelliférone

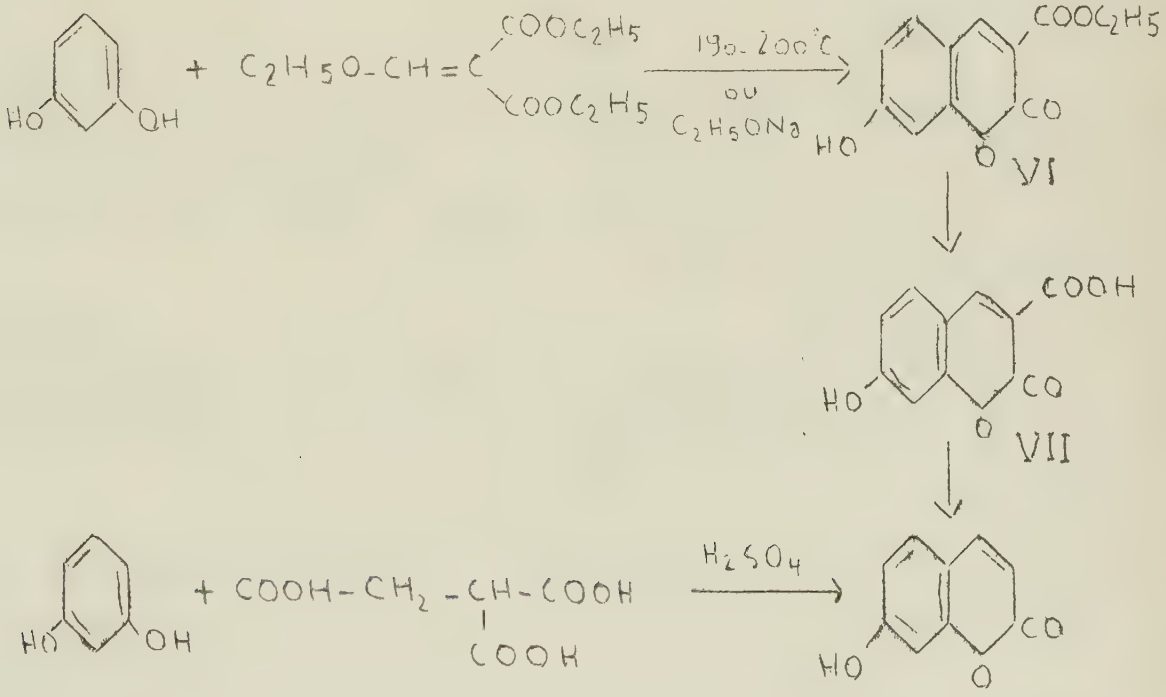
L'ombelliférone et ses dérivés se trouvent dans un grand nombre de plantes appartenant aux familles des ombellifères, composées, saxifragées, rutacées, sola-

nacées. Elle est souvent rencontrée sous forme de glucoside (skimmine, néohydrangine) ou d'esters (herniarine, auraptène, ombelliprénine, marmine)(17)

La résorcine et l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle conduisent par condensation thermique à la carbéthoxy-3 ombelliférone (VI).

Nous obtenons donc ce résultat identique à celui de WEISS et KRATZ (16), employant l'éthylate de sodium comme catalyseur. Par contre, l'emploi d'acide sulfurique nous conduit à un échec.

Par une saponification suivie d'une décarboxylation (18), nous obtenons l'hydroxy-7 coumarine ou ombelliférone (VII), identique à celle que nous avons préparée par condensation de la résorcine et de l'acide malique, en présence d'acide sulfurique concentré selon PECHMANN (19).



2- Condensation avec la phloroglucine-Citroptène

Le citroptène, ou diméthoxy-5,7 coumarine, se rencontre dans les rutacées et principalement dans le citrus limette, d'où il tire le nom de limettine qui lui est donné quelquefois (20).

Il a été possible, par réaction de la phloroglucine avec l'éthyxyméthylène malonate d'éthyle, en variant les conditions du chauffage, d'isoler, soit la dihydroxy-5,7 coumarine (IX), soit la carboxylate d'éthyle-3 dihydroxy-5,7 coumarine (XII) qui se laisse facilement saponifier et décarboxyler pour donner la dihydroxy-5,7 coumarine.

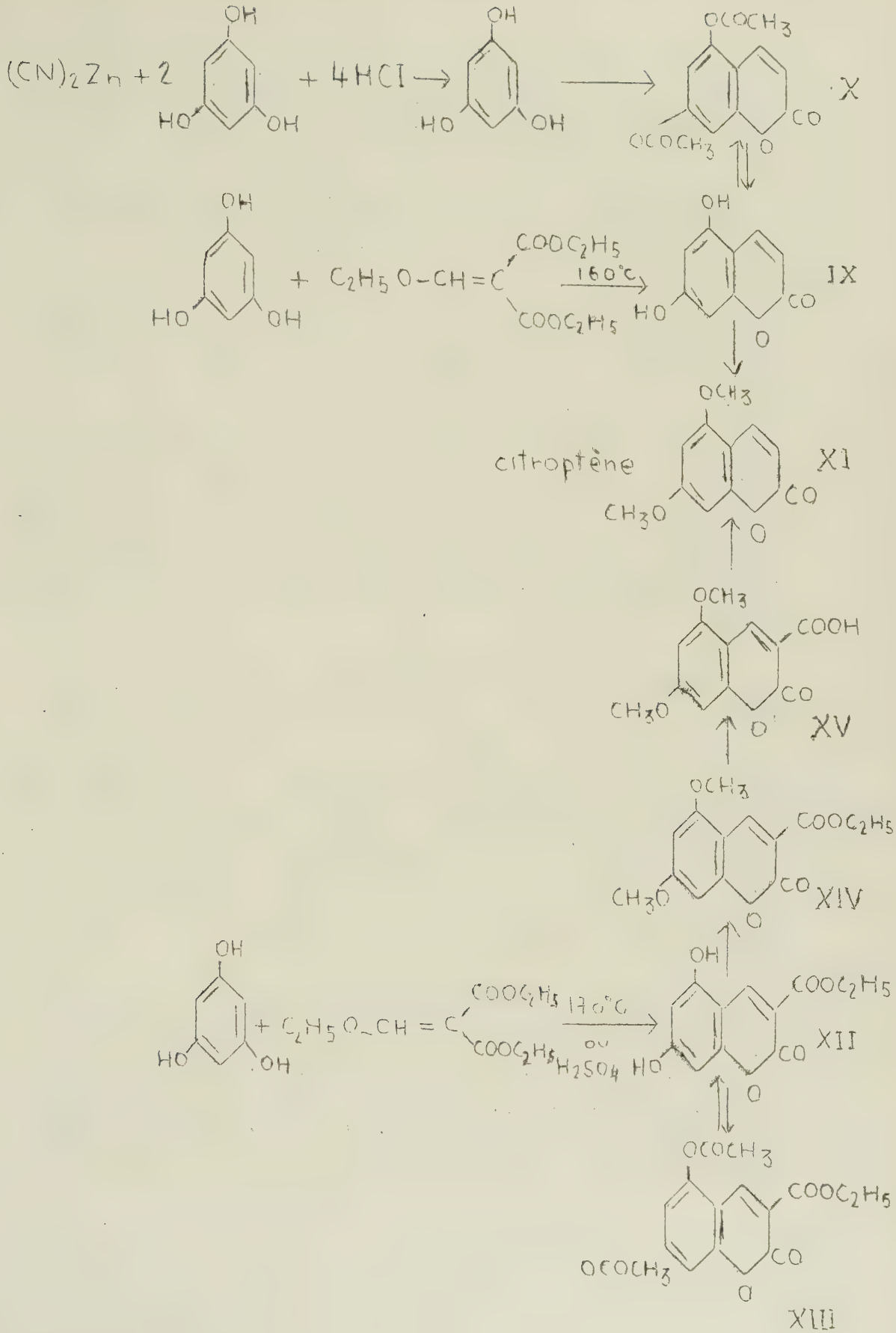
La structure de cette dernière a été établie par comparaison avec un échantillon authentique que nous avons préparé par la méthode de PERKIN (21) à partir de la diacétoxy-5,7 coumarine (X), que nous avions obtenue par condensation de la phloroglucine aldéhyde (22-23) avec l'anhydride acétique.

La méthylation de la dihydroxy-5,7 coumarine (IX) par le sulfate de méthyle, dans l'acétone anhydre, sur carbonate de potassium, nous a conduit avec de bons rendements à la diméthoxy-5,7 coumarine (XI) ou citroptène. Par méthylation, puis saponification et décarboxylation de (XII), nous avons également obtenu le citroptène, établissant ainsi la structure de ce nouveau composé.

La condensation, en présence d'acide sulfurique à froid, nous conduit avec de bons rendements à (XII), dont nous pouvons également recueillir une très faible quantité par l'emploi de l'éthylate de sodium comme catalyseur.

3- Condensation avec l'hydroxyhydroquinone-Esculétine

La dihydroxy-6,7 coumarine, ou esculétine, est extraite de plantes de la famille des oléacées, caprifolacées, mais principalement des euphorbiacées, telles que l'euphorbia lathyris. Elle se trouve souvent sous forme de glucoside : l'esculine, la cichoriine. Ses


(CN)2Zn + 2
+ 4HCl
X
+ C2H5O-CH=C
COOC2H5
COOC2H5
160°C
IX
citroptène
XI
XV
XIV
170°C
ou
H2SO4
XII
XIII

diethers sont connus, comme la scoparine, la subérosine, la geijérine, ainsi que quelques monoéthers : la scopoline et la fabriatine, l'ostruthine et la 7-déméthylsubérosine (25).

Indiquons tout d'abord, que l'hydroxyhydroquinone que nous avons employée a été préparée à partir de la quinone, par la méthode de THIELE (26-27).

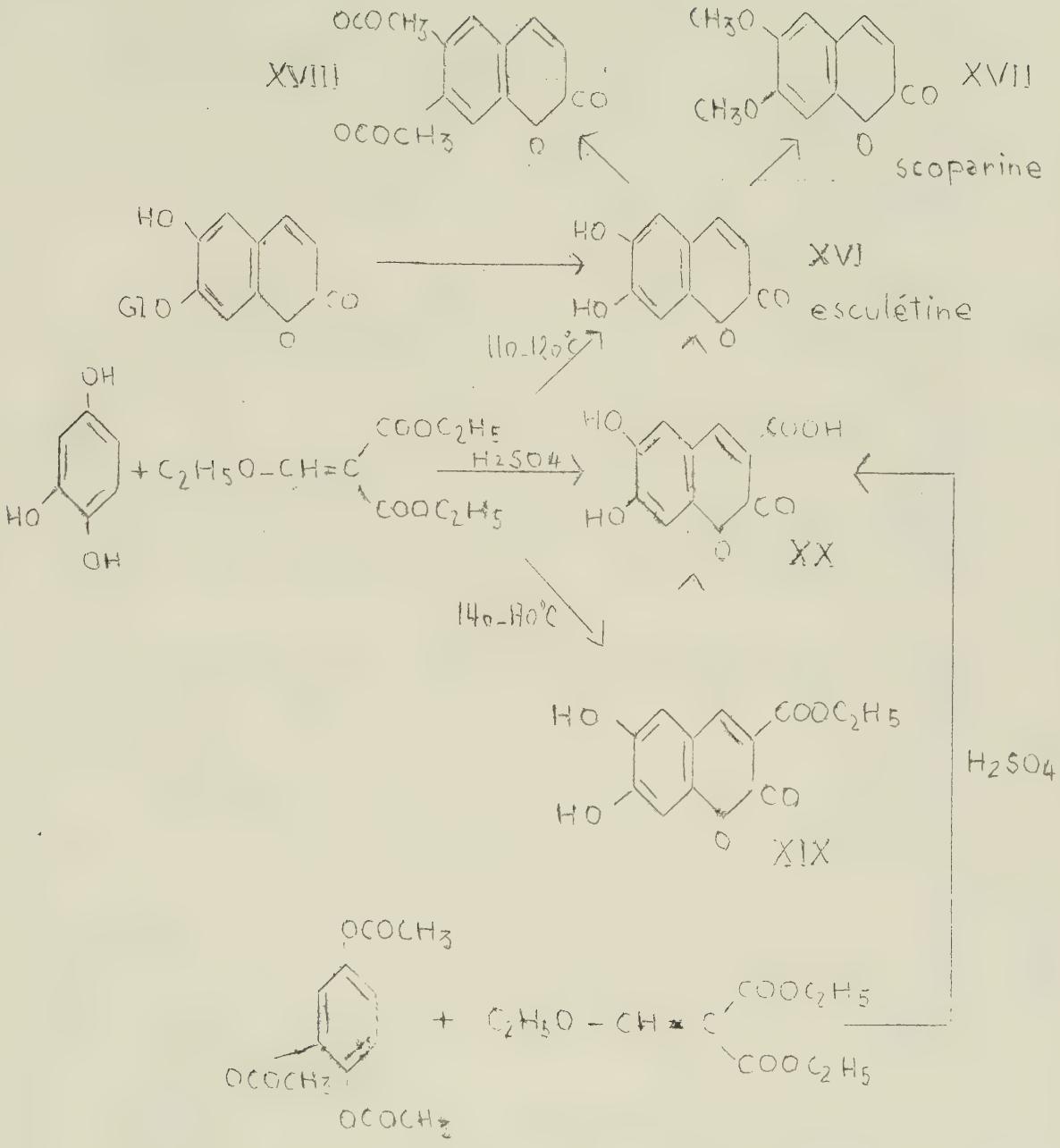
Nous constatons, encore ici, que suivant les conditions du chauffage, nous obtenons, soit la dihydroxy-6,7 coumarine (XVI), soit la dihydroxy-6,7 carboxylate d'éthyle-3 coumarine (XIX), qui se laisse saponifier et décarboxyler.

L'étude expérimentale de ces deux exemples, phloroglucine et hydroxyhydroquinone, nous permet de constater qu'en élevant lentement la température du mélange réactionnel jusqu'à la température de la condensation, nous obtenons la coumarine non carboxylée en 3; un chauffage plus rapide nous permet d'isoler, par contre les carboxylates d'éthyle-3 coumarine qui peuvent être considérées comme des intermédiaires dans cette réaction.

La dihydroxy-6,7 coumarine, par méthylation, nous donne la scoparine, ou diméthoxy-6,7 coumarine (28).

Nous avons pu apporter la preuve de ces structures de la manière suivante: par hydrolyse de l'esculine (29) nous avons pu préparer un échantillon authentique de la dihydroxy-6,7 coumarine (XVI), habituellement synthétisée par la méthode de PERKIN, à partir de l'hydroxyhydroquinone aldéhyde (30). L'étude spectrale et la méthode des points de fusion mélangés, ont prouvé l'identité de cet échantillon avec les produits que nous avons obtenus par la méthode thermique.

Enfin, si la condensation de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle et de l'hydroxyhydroquinone au moyen de l'éthylate de sodium ne donne aucun résultat, l'emploi de l'acide sulfurique nous conduit à l'acide carboxylique-3 dihydroxy-5,7 coumarine (XX) qui se décarboxyle par simple sublimation (31). De plus, si nous remplaçons l'hydroxyhydroquinone par son dérivé triacétylé, nous obtenons le même résultat.


XVIII
XVII
scoparine
XVI
esculétine
110-120°C
H_2SO_4
XX
140-150°C
XIX
H_2SO_4

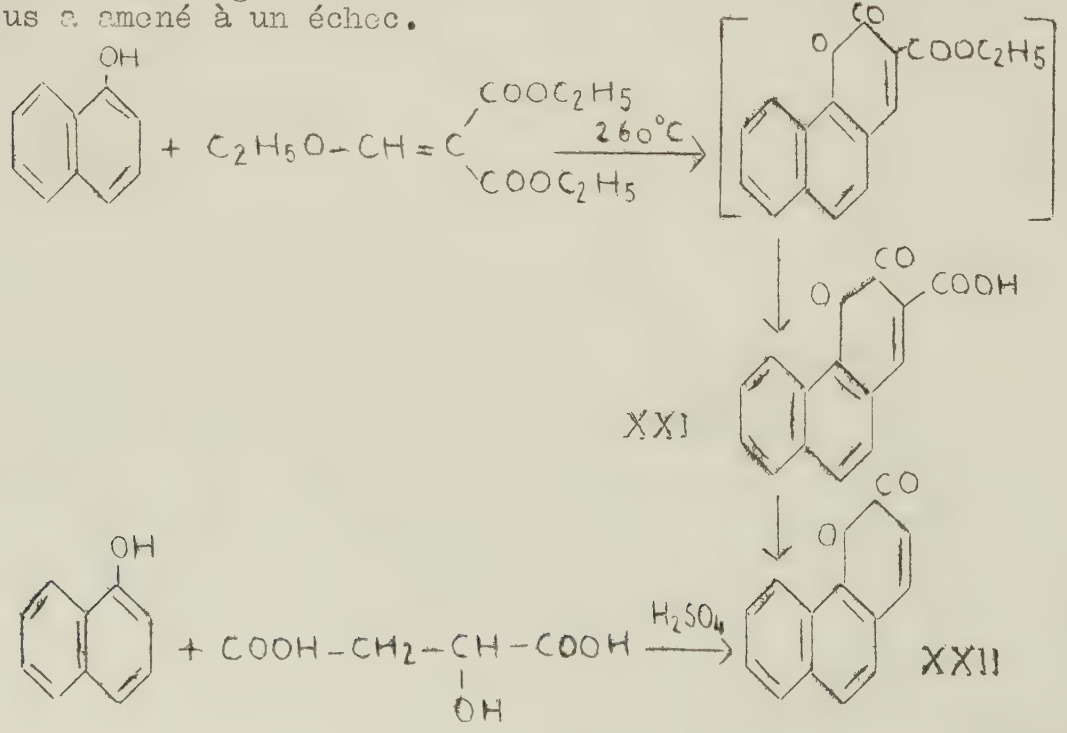
B- COUMARINES SYNTHETIQUES

Nous savions que la méthode de WEISS et KRATZ de condensation en présence d'éthylate de sodium échoue dans le cas des monophénols. Par condensation thermique, des monophénols tels que le phénol simple et l'orthocrésol ne nous ont également donné aucun résultat. Mais nous avons pu remarquer la réactivité particulière des naphtols : d'ailleurs c'est un fait bien connu, que dans de très nombreux cas, ils se comportent, surtout l'α-naphtol, non pas comme des monophénols, mais comme des polyphénols (32).

I- Condensation avec l'α-naphtol

La condensation de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle avec l'α-naphtol, par la méthode thermique, nous a conduit à la carboxylate d'éthyle-3 benzo-7,8 coumarine, que nous n'avons pu isoler à l'état pur. Par saponification du produit brut, nous avons obtenu la carboxy-3 benzo-7,8 coumarine (XXI). Cette dernière se laisse décarboxyler en benzo-7,8 coumarine, identique à celle que nous avons préparé par la méthode de PECHMANN : condensation de l'acide malique avec l'α-naphtol en présence d'acide sulfurique (33).

L'emploi de l'acide sulfurique ou de l'éthylate de sodium comme agent de condensation dans notre réaction nous a amené à un échec.

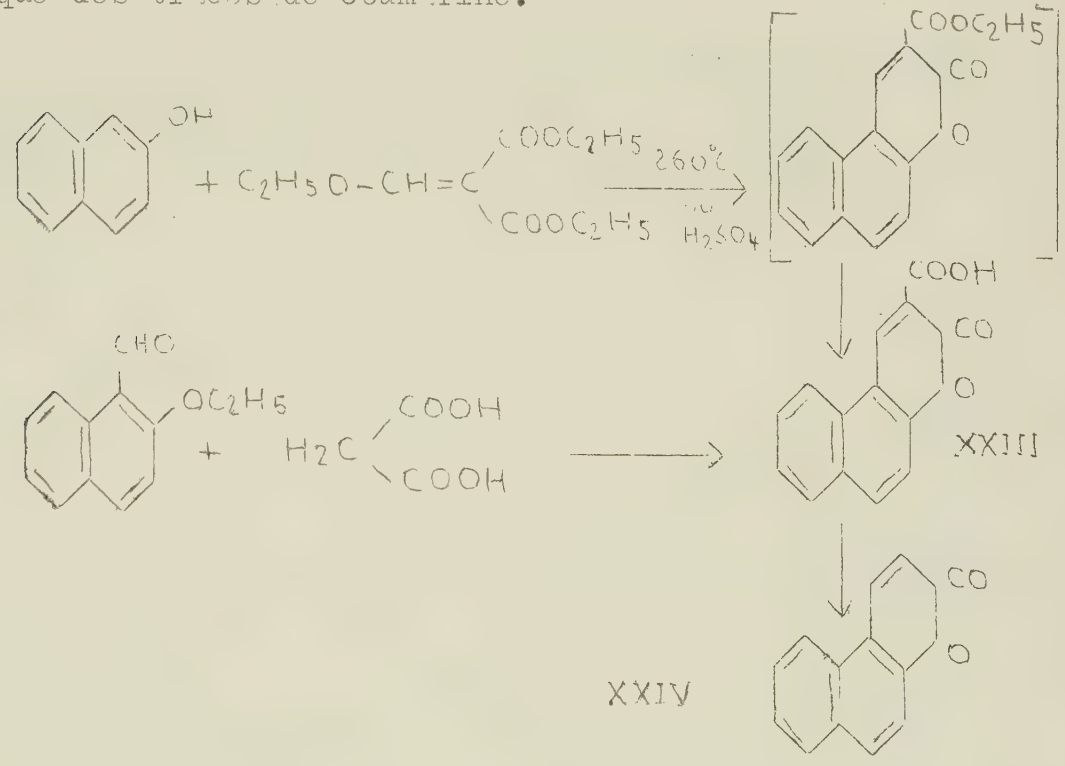


2- Condensation avec le β-naphtol

Avec le β-naphtol, les résultats que nous avons observés sont absolument comparables à ceux que nous avons obtenu dans le cas de l'α-naphtol.

D'autre part, nous avons pu préparer, par la condensation de l'éthoxy -2 naphtaldéhyde (34) avec l'acide malonique, la carboxy-3 benzo-5,6 coumarine (XVIII), qui s'est montrée identique à celle que nous avons réalisée au cours de notre synthèse. Par décarboxylation nous avons obtenu la benzo-5,6 coumarine (35).

Signalons enfin que l'emploi de l'acide sulfurique à froid nous conduit à (XXIII) avec de bons rendements alors que l'éthylate de sodium ne nous permet d'isoler que des traces de coumarine.



C- CONCLUSIONS

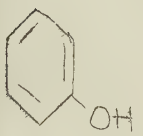
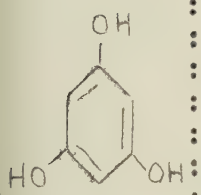
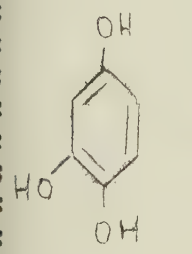
En résumé, par condensation thermique avec l'éthoxy méthylène malonate d'éthyle, les polyphénols (36) tels que la phloroglucine et l'oxyhydroquinone, nous ont permis de synthétiser d'importantes coumarines naturelles appartenant au groupe des hydroxy ou méthoxy coumarines, comme l'esculétine et le citroptène.

Par contre les monophénols, exceptés les naphtols, ne nous ont pas conduit aux coumarines attendues.

Enfin, nous avons pu constater que le rendement obtenu au cours des réactions catalysées par l'éthylate de sodium, est très inférieur ou nul, à celui que nous permet d'atteindre la condensation thermique ou même l'emploi de l'acide sulfurique.

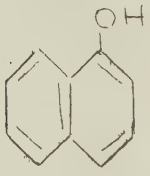
Il est intéressant de noter encore, que dans les exemples examinés, les réactions catalysées aboutissent aux mêmes composés coumariniques que la condensation thermique sans catalyseurs, comme nous l'avons déjà signalé (2-37).

COUMARINES NATURELLES

Phénols	Dérivés des coumarines naturelles	PF	Coumarines naturelles	PF
	VI-carboxylate d'éthyle-3 hydroxy-7 coumarine	168°C		
	VII-acide carboxylique-3 hydroxy-7 coumarine	262°C		
			VIII-hydroxy-7 coumarine (ombelliférone)	228°C
	IX-dihydroxy-5,7 coumarine	250°C		
	X-diacétoxy-5,7 coumarine	138°C		
			XI-diméthoxy-5,7 coumarine (citroptène)	147;5
	XII-carboxylate d'éthyle-3 dihydroxy-5,7 coumarine (x)	300°C		
	XIII-carboxylate d'éthyle-3 diacétoxy-5,7 coumarine (x)	123°C		
	XIV-carboxylate d'éthyle-3 diméthoxy-5,7 coumarine (3)	138°C		
	XV-acide carboxylique-3 diméthoxy-5,7 coumarine (x)	275°C		
			XVI-dihydroxy-6,7 coumarine (esculétine)	270°C
			XVII-diméthoxy-6,7 coumarine (scoparine)	141°C
	XVIII-diacétoxy-6,7' coumarine	133°C		
	XIX-carboxylate d'éthyle-3 dihydroxy-6,7 coumarine	245°C		
	XX-acide carboxylique-3 dihydroxy-6,7 coumarine	270°C		

(x) Ces composés étaient inconnus.

COUMARINES SYNTHETIQUES

Phénols	Coumarines	PF
	XXI-acide carboxylique-3 Benzo-7,8 coumarine	228° C
	XXII-benzo-7,8 coumarine	138° C
	XXIII-acide carboxylique-3 benzo-5,6 coumarine	234° C
	XXIV-benzo-5,6 coumarine	118° C

III- PARTIE EXPERIMENTALE

1-Ethoxyméthylène malonate d'éthyle - $C_{10}H_{16}O_3$

L'éthoxyméthylène malonate d'éthyle utilisé au cours de ces condensations a été préparé par la méthode de WHEELER (38) dérivée de celle de CLAISEN (39), à partir de malonate d'éthyle et d'orthoformiate d'éthyle.

Le produit obtenu (E 20mm = 160-162° C) est à nouveau distillé, le fractionnement est suivi au réfractomètre.

première fraction $n_{D\ 20}$= 1,4580 - 1,4623

deuxième fraction $n_{D\ 20}$= 1,4142 - 1,4580

Seule, la première fraction correspond à l'ester cherché.

A- COUMARINES NATURELLES

1°- Condensation avec la résorcine

VI- Carboxylate d'éthyle-3 hydroxy-7 coumarine $C_{12}H_{10}O_5$

(VI) est obtenu à partir de 2,5g de résorcine et 5g d'éthoxymathylène malonate d'éthyle. La condensation se fait en portant assez lentement la température du mélange à 190°-210° C, et on la maintenant pendant 3h1/2.

Par épuisement à l'eau bouillante de la masse réactionnelle, et recristallisation dans l'alcool, un corps cristallisé, très hygroscopique, et de fluorescence jaune-bleue est obtenu.

F = 160° C, il n'y a pas de dépression du point de fusion par mélange avec un échantillon préparé selon (16)

Rt = 23%

Spectre U.V. Max. = 350 mμ
Min. = 270 mμ

VII - Acide carboxylique-3 hydroxy-7 coumarine - $C_{10}H_6O_5$

VI saponifié par la potasse alcoolique N/2, selon la technique de PECHMANN (18) donne VII.

F = 262° C , se décompose

VIII - Hydroxy-7 coumarine-Ombelliférone - $C_9H_6O_3$

VII toujours selon la technique de PECHMANN (18) se décarboxyle par sublimation pour donner VIII.

F = 228° C , pas de dépression du point de fusion mélangé avec l'échantillon authentique préparé par condensation de la résorcine avec l'acide malique, en présence d'acide sulfurique (19).

Spectre U.V. Max. = 315 mμ
Min. = 260 mμ

2°- Condensation avec la phloroglucine

IX-Dihydro-5.7 coumarine - $C_9H_6O_4$

IX est obtenu à partir de 5g de phloroglucine préalablement desséchée et de 10g d'éthoxymathylène malonate d'éthyle. La condensation se fait en amenant lentement la température à 160°C et en maintenant le mélange à cette température pendant 1h. La masse réactionnelle est recristallisée dans l'eau bouillante.

F = 250°C se décompose, identique à un échantillon authentique (21).
Rt = 30%

Spectre U.V. Max.= 260 - 335 mμ
Min.= 275 mμ

X- Diacétoxy-5,7 coumarine - $C_{13}H_{10}O_6$

IX est traité par l'anhydride acétique sur acétate de sodium à reflux pednant 1h.

F = 133° C (alcool)

Si ce diacétate est traité par trente fois son poids d'acide sulfurique (1:4), selon la méthode de GATTERMANN (21) la coumarine dihydroxylée (IX) reprécipite par addition d'eau.

Spectre U.V. Max. = 285 mμ
Min. = 250 mμ

XI- Diméthoxy-5,7 coumarine-Citroptène - $C_{11}H_{10}O_4$

1g de dihydroxy-5,7 coumarine (IX), en solution dans 150cm3 d'acétone anhydre est traité par 1,6g de sulfate de méthyle, en présence de 5g de carbonate de potassium également anhydre, pendant 24h à reflux.

Après filtration et concentration à sec de la solution acétonique, le produit est recristallisé dans l'alcool.

F = 147°5 C, pas de dépression par mélange avec un échantillon authentique (21).

Spectre U.V. Max. = 250 - 330 mμ
Min. = 270 mμ (41)

XII- Carboxylate d'éthyle-3 dihydroxy-5,7 coumarine
$C_{12}H_{10}O_6$

a) Condensation thermique

XII est obtenu à partir de 5g de phloroglucine et 10g d'éthoxyméthylène malonate d'éthyle. La condensation se fait en portant rapidement le mélange à 170°C et en le maintenant 3/4h à cette température. La masse cristalline obtenue après refroidissement est épuisée à l'alcool bouillant. La solution cristallise en donnant un produit qui fond avec décomposition partielle vers 300° C (jaune orangé).

F = 300° C, se décompose
Rt = 28%

Spectre U.V. Max. = 260 - 365 mμ
Min. = 290 mμ

Nous avons également obtenu cette nouvelle coumarine par deux autres méthodes :

b) Condensation en présence d'acide sulfurique

A un mélange de 5g de phloroglucine et de 10g d'ester refroidi dans un bain glacé, 15cm3 d'acide sulfurique sont ajoutés goutte à goutte.

Après 48h de repos à la température ambiante, la solution est précipitée par l'eau. Par filtration et lavage à l'eau, une abondante masse cristalline est obtenue, dont les caractéristiques sont en tous points identiques à celles que nous venons de décrire.

Rt = 50%

c) Condensation en présence d'éthylate de sodium

Une solution d'éthylate de sodium est préparée à partir de 1g de sodium et de 45cm3 d'alcool absolu. Elle est ajoutée à un mélange de 5g de phloroglucine et de 10g d'ester.

Après 20mn de chauffage au bain-marie, le précipité formé est filtré, repris par l'acide chlorhydrique et lavé à l'eau bouillante.

Quelques cristaux d'un corps présentant les mêmes caractéristiques que les deux précédents sont isolés.

Le point de fusion mélangé de ces différents corps pris deux à deux n'est pas abaissé par rapport à aucun d'eux. Leurs spectres sont identiques.

L'obtention de citroptène par décarboxylation, établira cette structure présumée d'une manière certaine comme nous allons le voir.

XIII - Diacétoxy-5,7 carboxylate d'éthyle-3 coumarine

$C_{16}H_{14}O_8$

XII est traité par l'anhydride acétique en excès en présence d'acétate de sodium fondu à reflux pendant 1h.

F = 123° C (alcool)

Spectre U.V. Max. = 310 mμ
Min. = 260 mμ

Par désacétylation de ce nouveau composé (XIII) par l'acide sulfurique (1:4), (XII) est récupéré.

Quel que soit le mode de condensation choisi pour obtenir XII, les produits acétylés présentent les mêmes caractéristiques et leurs points de fusion mélangés pris deux à deux ne subissent aucune dépression.

XIV - Carboxylate d'éthyle-3 diméthoxy-5,7 - $C_{14}H_{14}O_6$

Le dérivé diméthylé XIV est obtenu en traitant XII (5g) par le sulfate de diméthyle (8g) sur carbonate de potassium anhydre (25g) dans l'acétone anhydre (250cm3 24h à reflux selon la technique que nous avons décrite.

F = 138° C (alcool)

Spectre U.V. Max. = 345 mμ
Min. = 295 mμ

XV - Acide Carboxylique-3 diméthoxy-5,7 coumarine

$C_{12}H_{10}O_6$

XIV (1,5g) est saponifié par la potasse alcoolique N/2 (20cm3) à reflux pendant 1h. Après le traitement habituel, le précipité jaune obtenu est épuisé par une solution de bicarbonate de sodium. Le filtrat est précipité par l'acide chlorhydrique et recristallisé dans l'alcool).

F = 225° C

Spectre U.V. Max. = 250 - 350 mμ
Min. = 275 mμ

XVI-Diméthoxy-5,7 coumarine ou citroptène - $C_{11}H_{10}O_4$

La sublimation de XV ne conduisant pas au composé décarboxylé, nous avons opéré de la manière suivante :

0,1g de XV et 0,1g de poudre de cuivre sont portés au bain d'huile à 230°C pendant 1/2h, en solution dans 1cc de quinoléine fraîchement distillée. Après refroidissement, le mélange est repris par l'éther en présence de butanol pour faciliter la dissolution. La poudre de cuivre est filtrée. La solution éthérée est lavée par une solution chlorhydrique assez concentrée : la quinoléine est ainsi éliminée dans la fraction acide. La solution est lavée à l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium pour éliminer toute trace d'acide non décarboxylé, puis à l'eau une nouvelle fois, séchée et concentrée à sec.

F = 147°5 C (alcool)

Nous n'observons aucune dépression du point de fusion du mélange avec un échantillon authentique. Son spectre est identique à celui déjà obtenu pour le citroptène.

Condensation avec l'hydroxyhydroquinone

XVI-Dihydroxy-6,7 coumarine-Esculétine - $C_9H_9O_4$

XVI est obtenu à partir de 5g d'hydroxyhydroquinone et 10g d'éthoxyméthylène malonate d'éthyle. La condensation se fait en amenant la température à 110°-120°C et en maintenant le mélange à cette température pendant 1/2h. La masse réactionnelle est épuisée à l'eau bouillante d'où la coumarine cristallise par refroidissement.

F = 270° C

Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange de XVI avec un échantillon authentique d'esculétine (29).

Spectre U.V. (40) Max. = 260-300-350 mμ
Min. = 275-312 mμ

XVII-Diméthoxy-6,7 coumarine-Scoparine - $C_{13}H_{10}O_6$

XVI (150mg) est chauffé à reflux pendant 24h dans l'acétone anhydre (100cm3) sur carbonate de potassium anhydre, en présence de sulfate de diméthyle (0,2g). Après filtration et évaporation de la solution acétonique, XVI est sublimé, puis recristallisé dans l'alcool.

F = 141° C

Spectre U.V. (40) Max.= 295-345 mμ
Min.= 270-305 mμ
Ept.= 260 mμ

XVIII-Diacétoxy-6,7 coumarine - $C_{13}H_{10}O_6$

XVI est traitée par l'anhydride acétique et l'acétate de sodium fondu suivant la technique habituelle.

F = 133° C

Spectre U.V. Max.= 275-320 mμ
Min.= 250-295 mμ

Toutes ces caractéristiques sont identiques à celles données dans la littérature pour la diacétoxyesculétine (41) et pour la scoparine (28).

XIX-Dihydro-6,7 carboxylate d'éthyle-3 coumarine -

$C_{12}H_{10}O_6$

Si la condensation du mélange réactionnel (ester 10g oxyhydroquinone 5g) se fait en élevant rapidement la température à 140°-170° C et en la maintenant pendant 1 heure, XIX a pu être isolé.

F = 245° C se décompose

Ces caractéristiques correspondent à celles déjà connues (31).

XX-Acide carboxylique-3 dihydroxy-7 coumarine -

$C_{10}H_6O_6$

a) XX a pu être obtenu par saponification du corps précédent par la potasse alcoolique N/2, 2h à reflux.

F = 270°C, se décompose

b) La condensation de l'oxyhydroquinone ou de son dérivé triacétylé (10g) avec l'éthoxy méthylène malonate d'éthyle (10g), en présence d'acide sulfurique (15cm3) ajoutés goutte à goutte et en refroidissant, conduit, par la technique déjà décrite, à XX.

Par simple sublimation, XX donne l'esculétine, en se décarboxylant, ce qui prouve sa structure, et par la suite celle de XIX.

B- COUMARINES SYNTHETIQUES

Condensation avec l'α naphtol

XXI-Acide carboxylique-3 Benzo-7,8 coumarine - $C_{14}H_8O_4$

3,5g d'α-naphtol et 5g d'éthoxyméthylène malonate d'éthyle sont chauffés pendant 10h à 260°C. Le mélange réactionnel est épuisé à l'alcool, puis concentré à sec. Aucune recristallisation n'étant possible, la masse goudronneuse obtenue est saponifiée par une solution de soude 10%, pendant 1/2h, à une température voisine de l'ébullition. Après refroidissement et lavage de la solution alcaline à l'éther, celle-ci est recristallisée dans l'alcool, sublimé et recristallisé.

F = 228° C

XXII-Benzo-7,8 coumarine - $C_{13}H_8O_2$

XXI traité par la poudre de cuivre et la quinoléine de la même manière que nous avons déjà vue, donne la benzo-7,8 coumarine XXII.

F = 138° C

Il n'y a pas de dépression du point de fusion d'un mélange de XXII et d'un échantillon authentique que nous avons préparé selon (33).

Condensation avec le β-naphtol

XXIII-Acide carboxylique-3 Benzo-5,6 coumarine - $C_{14}H_8O_4$

Les conditions de réaction indiquées pour l'α naphtol sont applicables dans ce cas. Le produit de la condensation est cristallisé dans l'acide acétique, l'alcool, puis sublimé et recristallisé dans l'alcool.

F = 234° C

Il n'y a pas abaissement du point de fusion mélangé de XXIII et d'un échantillon préparé selon la méthode habituelle de synthèse (35).

La condensation sulfurique nous conduit, selon la technique maintes fois utilisée ici, aux mêmes résultats que la condensation thermique et avec de bons rendements.

Par contre, la condensation en présence d'éthylate de sodium, en employant les procédés utilisés plus haut, ne nous donne que des traces de coumarine.

XXIV-Benzo-5,6 coumarine - $C_{13}H_8O_2$

XXIII se laisse décarboxyler en XXIV de la même manière que XXI et XXII à l'aide du cuivre en poudre et de la quinoléine.

F = 118° C

-=-=-=-=-

BIBLIOGRAPHIE

1- C.MENTZER,Melle URBAIN,Bull.Soc.Chim.,1944,11,171

2- D.MOLHO,P.VERCIER,C.MENTZER,C.R.Acad.Sci. 1951,232,1488

3- C.MENTZER,D.PILLON,C.R.Acad.Sci. 1952,234,444

4- P.VERCIER,D.MOLHO,C.MENTZER,Bull.Soc.Chim.,1950,1249

5- C.MENTZER,D.MOLHO,P.VERCIER,Bull.Soc.Chim. 1949,749-54

6- C.MENTZER,P.MEUNIER,Bull.Soc.Chim.,1943,(5),10,356-61

7- P.VERCIER,Thèse,Lyon 1951

8- C.MENTZER,P.VERCIER,Mon.1957,88,264

9- E.ZIEGLER,Mon.1956,87,212

10- H.PECHMANN,C.DUISBERG,Ber.1883,16,2119

11- H.SIMONIS,E.GRAEGER,Ber.1901,34,378

12- H.SIMONIS,E.PETSCHEK,Ber.1913,46,2014
Ber.1914,47,2232

13- A.E.TCHITCHIBABINE,Ber.1914,57 B,1168

14- G.R.LAPPIN,J.A.C.S.,1948,70,3348

15- C.R.HAUSER,M.J.WEISS,J.Org.Chem.Soc. 1949,14,453
C.R.HAUSER,G.A.REYNOLDS,J.Org.Chem.Soc.1950,15,1224
C.R.HAUSER,J.T.ADAMS,J.A.C.S.,1946,68,1317

16- R.WEISS,A.KRATZ,Mon.1929,51,391

17- W.KARRER, Konstitution und Vorkommen der Organischen Plantzenstoffe,1958,533-35

18- H.PECHMANN,Ber.1901,34,386

19- H.PECHMANN,Ber.1884,17,932

20- W.KARRER,Op.Cit. 540

21- L.GATTERMANN,Ann. 1907,357,345
W.A.TILDEN,H.BURNOUS,J.A.C.S.,1902,81,508

22- Org.Synth.1943,23-57

23- R.ADAMS,I.LEVINE,J.C.S.1923,45,2373

24- A.ROBERTSON,J.A.C.S.1936,1831

25- W.KARRER,Op.Cit. 536-39,544-45

26- J.THIELE,Ber.1898,31,1248
27- L.GATTERMANN,Ber.1899,32,282
28- F.TIEMANN,Ber.1882,15,2076
29- C.ZWENGER,Ann.1854,90,68
30- L.GATTERMANN,Ber.1899,32,287
31- H.PECHMANN,E.KRAFFT,Ber.1901,34,426
32- D.CHAKRAVARTI,J.Ind.Chem.Soc. 1931,8,407
33- K.BARTSCH,Ber.1903,36,1966
34- L.GATTERMANN,Ann.1907,357,367
35- F.SACHS,P.BRIGI,Ber.1911,44,2098
36- D.MOLHO,M.C.GERPHAGNON,C.R.Acad.Sci.,1958,246,1701-3
37- D.MOLHO,Hétérocycles Oxygénés,Lyon,1955,222
38- T.WHEELER,J.A.C.S.,1918,40,238
39- L.CLAISEN,Ann.1897,297,75
40- H.BOHME,T.SEVERIN,Arch.der.Pharm. 1957,10,490
41- L.GATTERMANN,Ber.1899,32,288

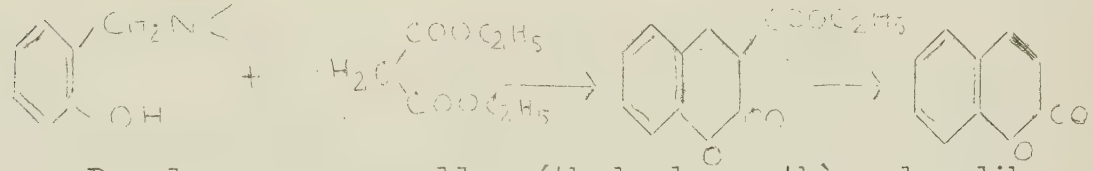
CHAPITRE II

DESHYDROGENATION DES DIHYDROCOUMARINES
SPIRO-3,3' BIS (BENZO-5,6 DIHYDRO-3,4 COUMARINE)

I- INTRODUCTION

Nos recherches nous ont amené à envisager l'application de la méthode de condensation thermique, que nous venons d'examiner, à la synthèse de dihydrocoumarines. Nous nous proposions, par la suite de déshydrogéner ces dihydrocoumarines en coumarines correspondantes : c'est ainsi, que par déshydrogénation catalytique sur palladium, SPATH et GALINOVSKY (1) obtiennent la coumarine à partir de la dihydrocoumarine, avec des rendements de l'ordre de 40%; cette déshydrogénation peut encore se faire au moyen de brome, de chlore, d'oxygène ou de soufre (2).

Or, nous connaissions la grande facilité avec laquelle les bases de Mannich phénoliques se condensent par voie purement thermique, sans catalyseurs ni solvants, avec les hydroxy-4 coumarines (3). Si nous envisagions alors une condensation de ces bases, par voie simplement thermique, avec les malonates d'éthyle, nous pourrions accéder facilement aux dihydrocoumarines d'après le processus hypothétique suivant :



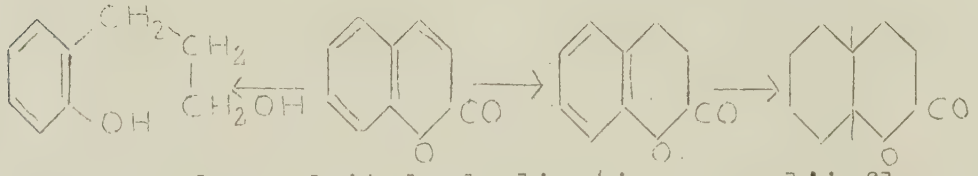
De plus, une nouvelle méthode de synthèse des dihydrocoumarines aurait été intéressante.

1- Modes d'obtention des dihydrocoumarines

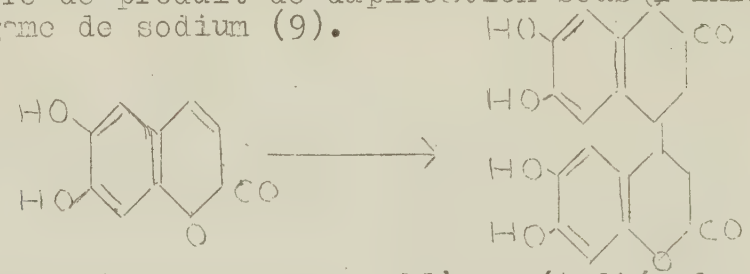
En effet, la préparation des dihydrocoumarines s'effectue ordinairement par réduction des coumarines correspondantes, au moyen d'amalgame de sodium, ou en présence de catalyseurs d'hydrogénation, généralement utilisés sous pression d'hydrogène. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les sels des acides coumariniques et le palladium ou le nickel Raney.

Ainsi l'hydrogénation de la coumarine, sous pression (4) ou non, en présence de palladium (5-6), de nickel (7), conduit à la dihydro-3,4 coumarine. De même, la dihydro-3,4 esculétine peut être obtenue à partir de la coumarine correspondante (8)

Cependant, en plus des dihydrocoumarines attendues de nombreuses réactions parasites peuvent se produire: formation de γ/ortho hydroxy-phényl propyl alcool, d'octahydrocoumarine, d'hexahydrochromanne (8),etc...



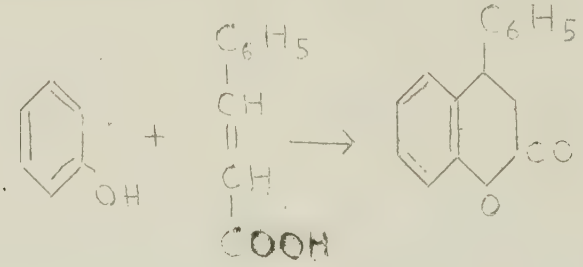
ou encore de produit de duplication sous d'influence de l'amalgame de sodium (9).



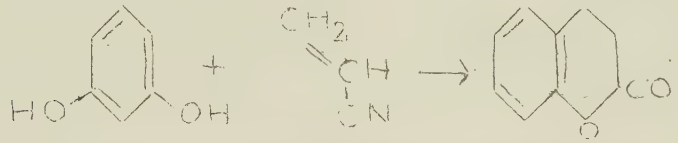
Nous retrouvons ces problèmes étudiés dans de nombreux travaux (4-10 à 14).

C'est pourquoi les méthodes de synthèse directe des dihydrocoumarines sont les bienvenues.

Ces corps prennent naissance par déshydratation des acides hydrocinnamiques ortho hydroxylés correspondants au moyen de catalyseurs (15-16) comme l'anhydride acétique par exemple (7) ou par simple distillation (18-19-20). La condensation des phénols avec les acides cinnamiques en présence d'acide sulfurique (21-22-23-24), ou d'acide chlorhydrique est intéressante également. Cette méthode donne accès aux aryl-4 dihydrocoumarines, d'après les travaux de LIEBERMANN et HARTMANN (21) et plus récemment ceux de SIMPSON et STEPHEN (25).

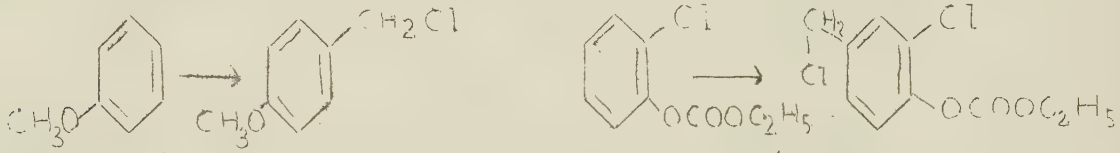


Malheureusement des acides acryliques autres que les acides cinnamiques, ne réagissent pas avec les phénols dans ces conditions. Il faut alors avoir recours à la méthode de LANGLEY et ADAMS (26), applicable toutefois aux polyphénols ou au β-naphtol (27) seulement, qui sont condensés avec le β-chloropropionitrile ou l'acrilonitrile en présence de chlorure de Zinc.



2- Emploi des bases de Mannich

Comme autre voie synthétique valable, nous aurions pu songer évidemment à faire appel aux dérivés chlorométhylés qui se laissent aisément condenser avec les malonates. Mais les éthers phénoliques ne donnent de dérivés chlorométhylés qu'en para de l'oxygène (28), tandis que les phénols libres, mis à part les nitro phénols, les



chlorophénols et les acides phénoliques (acide salicylique), se résinifient généralement en conduisant à des dérivés polychlorométhylés (29-30) (voir partie expérimentale). Aussi cherchions-nous à remplacer les phénols orthochlorométhylés par des composés plus accessibles.

Or, comme nous l'avons déjà dit, nous savions que MOLHO avait pu condenser, sous l'action de la chaleur, les bases de Mannich des cétones (3b) et les bases de Mannich des phénols (31) avec les hydroxy-4 coumarines. Il remarquait que les premières se comportent comme des dérivés chlorométhylés des phénols.

La condensation des bases de Mannich des phénols avec les malonates d'éthyle nous semblait donc prometteuse.

Les bases de Mannich phénoliques sont très faciles à préparer à partir des phénols, sauf dans le cas des phénols 2-5 disubstitués; la chaîne RR' diaminométhyle

se met toujours en ortho de l'hydroxyle libre (32). Nous savons qu'est appelé réaction de Mannich la condensation de l'ammoniac ou d'une amine primaire ou secondaire avec le formaldéhyde et un composé renfermant au moins un atome d'hydrogène actif (33).

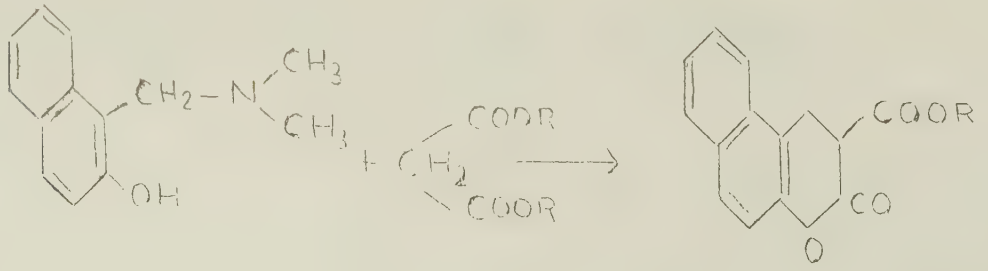
D'autres que nous avaient déjà tenté de telles condensations, mais jusqu'à ces dernières années, ces tentatives avaient échouées. ELIEL (34), DALGLIESH (35) n'obtenaient que des résines (36) en utilisant la méthode d'alkylation en présence de petites proportions d'éthylate de sodium, indiquée par Mannich pour les bases de Mannich cétoniques (37).

Cependant l'application de la méthode de ROBINSON (38), si fructueuse avec les bases de Mannich cétoniqués a permis d'accéder dans quelques cas aux dihydrocoumarines, grâce à l'alkylation du sel de sodium du malonate d'éthyle par le sel d'ammonium quaternaire de la base. De cette manière la benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine a pu être obtenue (39).

Citons encore GARDNER et coll. (40) employant le N-nitrosodérivé de l'iodométhylate du diméthyl amino méthyl 2 diméthyl-4,6 phénol, pour préparer par le même procédé la dihydrocoumarine correspondante.

Mais c'est tout récemment que K.FRIEDRICH et H.KRUSCHNER (41) obtiennent toute une série de dihydrocoumarines carboxylates d'éthyle en 3 avec de bons rendements, par condensation, toujours des méthiodides des bases de Mannich phénoliques, mais avec l'éthoxy magnésium malonate d'éthyle.

Or, dès 1953, A.COHEN et B.HEACH-BROWN (42) réalisent la synthèse de la benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine, carboxylate d'éthyle-3, par chauffage de la base de Mannich tertiaire du β-naphtol avec le malonate d'éthyle sodé. De même, ces derniers mois, H.HELLMANN et J.POHLMANN (43) effectuent cette opération avec l'éthoxy magnésium malonate d'éthyle :



Nous avons donc cherché également à appliquer la méthode directe de condensation thermique sans catalyseur ni solvant, qui avait réussi avec les hydroxy-4 coumarines.

Nous allons montrer que s'il ne nous a pas été permis d'obtenir des dihydrocoumarines, nous avons préparé un composé dont nous avons pu établir la structure par voie synthétique. Il s'agit d'une spirodihydrocoumarine, la spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine), dont l'étude fait l'objet de ce chapitre.

-=-=-=-=-

II- SPIRO-3,3' BIS (BENZO-5,6 DIHYDRO-3,4-COUMARINE)

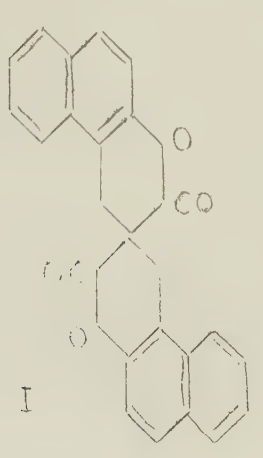
1- Obtention

Contrairement à notre attente, par chauffage de la base de Mannich du β-naphtol, (pipéridino méthyl-1 naphtol-2, la base ordinairement la plus réactive en ce qui concerne les alkylations thermiques) (32) avec le malonate d'éthyle en proportions équimoléculaires, à 180-200°C, il ne se forme pas la dihydrocoumarine attendue.

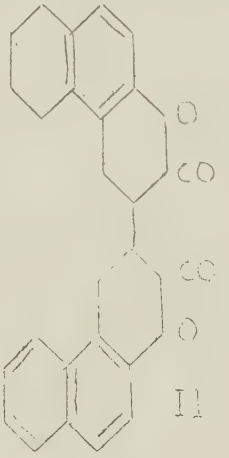
Par contre, et même si la réaction est effectuée en présence d'un large excès de malonate d'éthyle, il se forme avec un rendement de 55%, un dérivé magnifiquement cristallisé, fondant à 278°C. Son spectre infrarouge est celui d'une dihydrocoumarine et son analyse est la suivante :

C % trouvé : 78,62 — 78,49 H % trouvé : 4,60 — 4,41

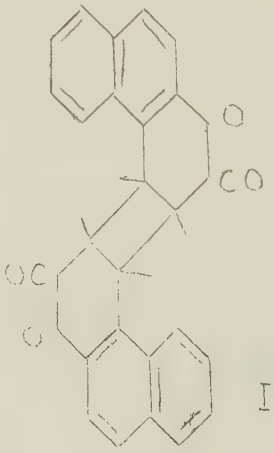
Pour mémoire, rappelons que la benzo-5,6 dihydro-3,4 carbonate d'éthyle-3 coumarine fond à 115-116°C (44) et que la benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine fond à 75°C (45).



I



II



III

$C_{25}H_{16}O_4$ C calc. 78,95 H - 4,23 P.M. 380,38

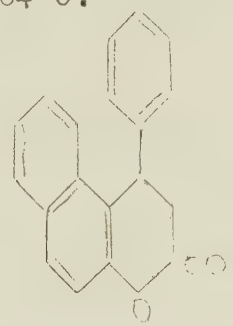
$C_{26}H_{18}O_4$ C calc. 79,17 H - 4,60 P.M. 394,40

$C_{26}H_{16}O_4$ C calc. 79,58 H - 4,11 P.M. 392,39

Notre travail va prouver que nous nous trouvons en présence de la spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine) I.

2- Etude du composé

L'examen de la littérature chimique nous permet de constater qu'en général les dihydrocoumarines ont un point de fusion relativement bas : PF = 25°C pour la dihydrocoumarine, 75°C pour la benzo-5,6 dihydrocoumarine, 132°C pour l'hydroxy-7 dihydro-3,4 coumarine (10), ces points de fusion étant toujours nettement inférieurs à ceux des coumarines correspondantes. Cependant le point de fusion très élevé de quelques dihydrocoumarines semble aberrant : c'est ainsi que THOMPSON et EDEE (46) trouvent pour la dihydro-3,4 méthyl-6 coumarine, obtenue par réduction de la méthyl-6 coumarine (F=73°C), à l'amalgame de sodium, un point de fusion de 225°C. Mieux encore, KOELSCH (22) donne un point de fusion de 115°C à la phényl-4 dihydro-3,4 benzo-5,6 coumarine (IV), préparée par la méthode de LIEBERMANN et HARTMANN, alors que DANZIGER (47) qui pense l'obtenir par décarboxylation à 260°C de la carboxy-2 phényl-4 dihydro-3,4 benzo-5,6 coumarine, lui trouve un point de fusion de 264°C.



IV

Nous-même, par condensation thermique du pipéridino benzyl-1 naphtol-2 (48) avec le malonate d'éthyle, nous obtenons un dérivé fondant à 240°C, de spectre infrarouge très voisin de celui de notre premier corps (F=278°C), ce qui permet d'envisager une structure apparentée.

	O-CO	C=C				
-Phényl-4 benzo-5,6 coumarine	5,85	6,15	6,42	6,62		
-Phényl-4 benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine (IV)	5,76	6,18	6,28	6,62		
-Spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine)I ..	5,75	6,16	6,35	6,60	8,25	8,60
-Spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 phényl-4 coumarine)	5,72	6,12		6,62	8,25	8,60

Nous remarquons que toutes les dihydrocoumarines étudiées ont leur enchaînement lactonique non conjugué à 5,75 μ , alors que l'enchaînement lactonique conjugué des coumarines est à 5,85μ . Nous constatons également que deux bandes intenses ressortent uniquement dans les spirodérivés à 8,25μet 8,60μ .

Or la réduction à l'amalgame peut conduire à une duplication de la molécule du type II ; la dihydro-3,4 méthyl-6 coumarine de THOMPSON doit en fait être la diméthyl-6,6' tétrahydro-3,4',3'-4' dicoumarinyl-4,4'.

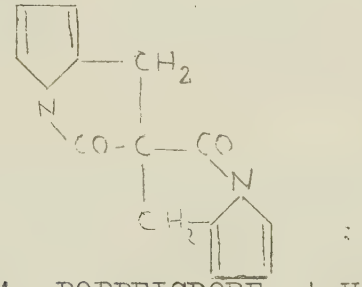
Une telle duplication a-t-elle eu lieu dans l'exemple de DANZIGER, ou bien apparaît-il, comme dans le cas de la dimérisation des coumarines sous l'effet de la lumière, des dérivés du type truxyllique de structure III ?

Quoi qu'il en soit, les résultats de l'analyse élémentaire pour le dérivé F = 278°C, pouvaient nous faire admettre la formule II et rejeter la formule III mais la détermination du poids moléculaire devenait nécessaire.

Nous l'avons établie par cryométrie. Après de multiples recherches dues à la faible solubilité du produit étudié, nous avons utilisé le nitrobenzène comme solvant, bien que sa constante cryoscopique soit variable avec le temps. Nous obtenons un poids moléculaire de 345. Le poids moléculaire de la benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine étant de 190, une duplication de la molécule devient possible malgré le manque de précision du résultat.

Cependant, en dehors des structures II et III, nous pouvions envisager également la formule I, par interaction de deux molécules de base de Mannich avec une molécule seulement de malonate.

En effet, l'hypothèse d'un spirodérivé avait déjà été avancée par HERTZ, DITTMER et CRISTOL (49) au cours de la condensation du diméthyl amino méthyl pyrrole avec le malonate d'éthyle, mais sans qu'une preuve absolue ait été fournie.



Or, en 1954, POPPELSDORF et HOLT (50) condensant l'éthyl-thiométhyl-1 naphtol-2 avec le malonate d'éthyle en présence de potasse en poudre, obtenaient un dérivé fondant à 314°C auquel ils attribuaient précisément cette structure (spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine), uniquement en raison d'un poids moléculaire (méthode de Rast) de 344 au lieu de 380 pour le dérivé I.

Notre dérivé n'ayant, malgré de multiples cristallisations, qu'un point de fusion de 278°C et non de 314°C il était nécessaire d'en déterminer la structure (+).

3- Preuve de structure

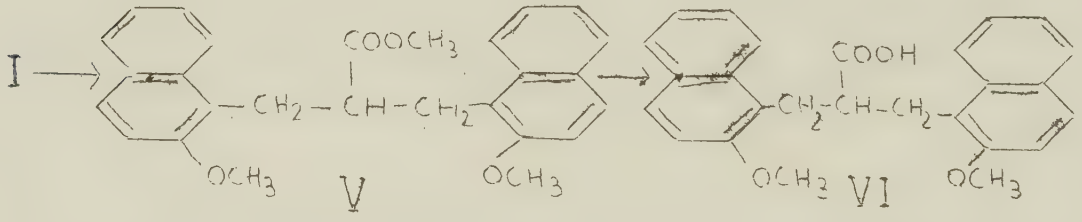
Les expériences entreprises en vue d'une telle démonstration sont les suivantes :

1°) par dissolution dans la potasse alcoolique à chaud, la structure lactonique, mise en évidence par les spectres infra-rouge, s'ouvre. Après dilution par l'eau, l'acidification redonne la lactone de départ, insoluble dans la soude diluée à froid.

(+) Tout dernièrement alors que notre travail était terminé, HELLMANN et POHLMANN (43), condensant en présence d'éthylate de magnésium l'α-diméthyl amino méthyl β-naphtol avec le malonate d'éthyle, obtiennent le même dérivé que nous (F=278°C) et lui attribuent également la structure spirodérivé, parce qu'il peut être obtenu à partir de la carbonate d'éthyle-3 dihydro-3,4 benzo-5,6 coumarine et de la base de Mannich du β-naphtol, ce qui ne semble cependant pas suffisamment démonstratif.

2°) Deux essais de déshydrogénation avec le soufre à 280°C, ou avec du charbon palladié, n'ont permis que la récupération du corps de départ (Pd), ou la destruction de la molécule (S). Or les dihydrocoumarines, carboxylates d'éthyle-3, sont généralement déshydrogénables, puisque SMITH (51) obtient la coumarine correspondante même avec du perchlorure de fer comme oxydant et SPATH et GALINOVSKY transforment les dihydrocoumarines en coumarines par le charbon palladié (I). Une structure telle que II aurait dû se laisser déshydrogéner : la structure spirodérivée devient donc la plus vraisemblable.

Nous avons alors soumis le dérivé F=278°C à une méthylation au sein de l'acétone en présence de carbonate de potassium : nous assistons à une ouverture de la dilactone, à une méthylation des deux hydroxyles phénoliques et de l'un des groupements carboxyle libéré, tandis que l'autre s'élimine au cours de la méthylation; le produit obtenu (V) est saponifié à la potasse alcoolique en (VI)

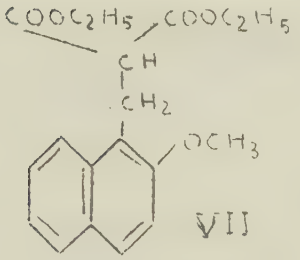


C'est ce dernier dérivé (VI) que nous avons préparé par une méthode indépendante.

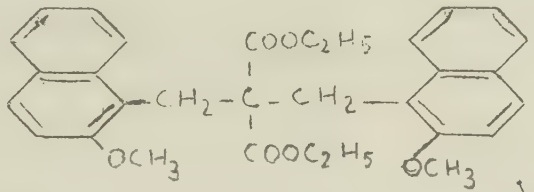
Par condensation selon la technique de BADGER et COOK (52) du chlorométhyl-I méthoxy-2 naphtalène avec le malonate d'éthyle sodé, nous obtenons le méthoxy-2 naphtyl-I malonate d'éthyle (VII).

Une nouvelle condensation de cet ester malonique avec une autre molécule de chlorométhyl-I méthoxy-2 naphtalène, en présence de terbutylate de potassium nous conduit au dérivé (VIII). Ce dernier peut d'ailleurs s'obtenir directement à partir de deux molécules de chloro-

méthyl-I méthoxy-2 naphtalène et d'une molécule de malonate d'éthyle, à l'aide de terbutylate de potassium Les mêmes réactions, réalisées en présence d'éthylate de sodium, n'aboutissent qu'à (VII), même après addition d'iodure de potassium.



VII



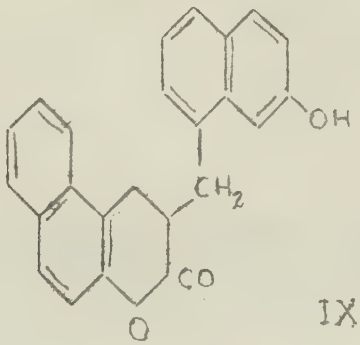
VIII

Le dérivé (VIII), soumis à la saponification alcaline en milieu alcoolique donne naissance par décarboxylation spontanée à (VI), en tous points identique à ce dérivé préparé à partir de la spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine) (I).

Cette série d'opérations confirme donc la structure I pour le dérivé F=278°C.

Une tentative de synthèse de (I) à partir de (VIII) a échoué. En effet, (VIII) traité par l'acide iodhydrique au sein de l'acide acétique à reflux, afin de déméthyler, d'hydrolyser et de lactoniser la molécule, donne naissance à une dihydrocoumarine d'emblée soluble dans la soude diluée et répondant à la structure (IX) ou [(hydroxy-2 naphtyl)-yl-I ,3,benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine : il y a eu décarboxylation avant lactonisation.

En effet, le dérivé (VI) soumis au traitement iodhydrique, conduit à ce même composé (IX), qu'HELLMANN ob-

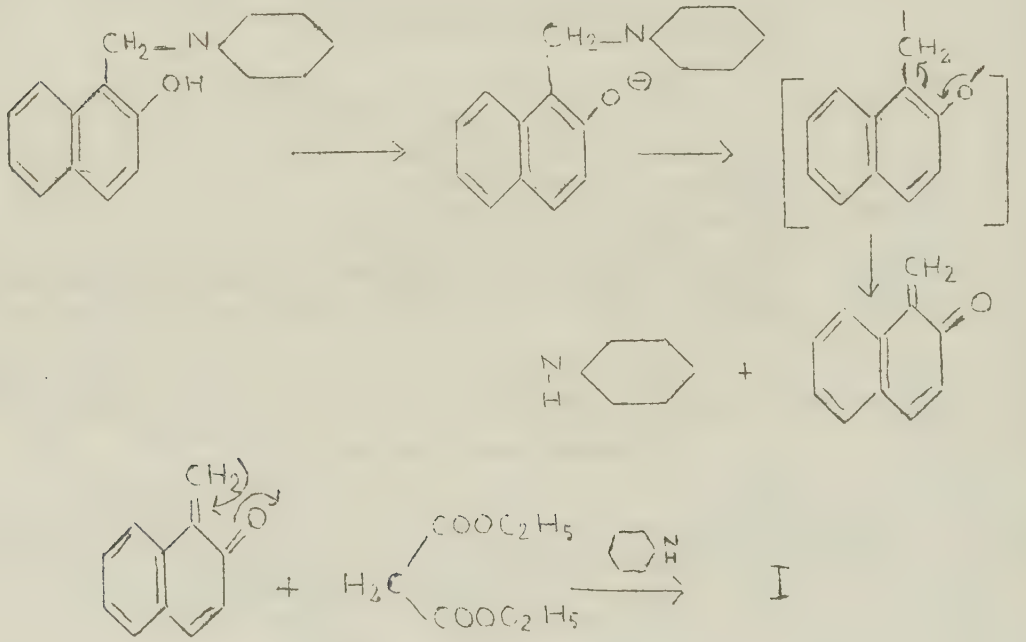


IX

tient (43) également par condensation de la base de Mannich du β-naphtol avec l'éthoxymagnésium acétyl acétate d'éthyle.

4- Mécanisme de la réaction

C'est un fait connu que, par cétonisation, les bases de Mannich phénoliques peuvent donner lieu à des réactions du type Michaël, condensation en milieu alcalin d'un composé carbonylé insaturé en α, β, avec un atome d'hydrogène mobile. MOLHO l'a vérifié à propos de la condensation avec les hydroxy-4 coumarines de ces bases de Mannich phénoliques (3c). Nous proposons ici le même mécanisme cétonisation de la base de Mannich sous l'effet de la chaleur, et condensation avec le malonate d'éthyle, l'amine secondaire libérée jouant le rôle de catalyseur.



Cette méthode n'aboutissant pas aux dihydrocoumarines n'a pas été étudiée davantage (52)

III- PARTIE EXPERIMENTALE

I-Spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine)

$C_{25}H_{16}O_4$

Le mélange de 5g de pipéridine méthyl-I naphtol-2 (32) et de 3,5g de malonate d'éthyle est chauffé pendant t=3/4h à 180-200°C. La spirodihydrocoumarine précipite par simple traitement de la masse réactionnelle par l'alcool à froid. Elle est recristallisée dans l'acide acétique.

F = 278°C
Rt = 55%

Calc.% :	C	78,95		H	4,23
Tr :		78,62	78,49		4,60 4,41

$\alpha_D = + 0,0046$

Une telle valeur d'α_D surprend : un spirodérivé de cette nature ne peut pas se trouver dans un plan; le pouvoir rotatoire observé semble cependant négligeable.

Spiro-3,3' bis (benzo-5,6 phényl-4 dihydro-3,4 coumarine)

$C_{37}H_{24}O_4$

Nous traitons de la même manière que ci-dessus le mélange de 5g de pipéridino benzyl-I naphtol-2 (48), avec 2,7g de malonate d'éthyle.

Nous obtenons un produit de F = 240°C après cristallisation dans l'acide acétique. Son spectre infrarouge, très voisin de celui de (I) nous permet de penser que nous avons également affaire à une spirodihydrocoumarine, mais nous n'avons pas apporté encore la preuve de sa structure.

Cryométrie

(I) est très peu soluble à froid dans les solvants habituels de cryométrie. Si nous parvenons à le dissoudre à chaud, il recristallise au cours du refroidissement. De plus, nous sommes limités à des solvants dont le point de congélation nous soit accessible.

La solubilité dans le benzène est trop faible pour nous conduire à un abaissement du point de congélation appréciable avec exactitude. Nous obtenons PM = 305, soit 25% d'erreur sur le poids moléculaire de (I).

L'acide acétique, bien que bon solvant, pose un problème délicat d'utilisation, car il s'hydrate facilement dans des conditions incertaines.

Nous avons utilisé le nitrobenzène. Mais ici un autre problème se pose : nous avons pu constater avec de l'acétanilide comme témoin, la variation avec le temps de la constante cryoscopique du nitrobenzène fraîchement distillé. Aussi notre mesure a-t-elle été effectuée après un étalonnage à l'acétanilide. De cette manière, nous avons obtenu pour (I), PM = 345, au lieu de 380,38 soit 10% d'erreur seulement.

V- [(méthoxy-2 napht)]-yl-I bis acétate de méthyle

$C_{27}H_{26}O_4$

500mg de (I) sont dissous dans 150cm3 d'acétone anhydre et traités par 600mg de sulfate de diméthyle, en présence de 3g de carbonate de potassium anhydre à reflux pendant 24h. Après filtration et évaporation de la solution acétonique, le produit obtenu, (V), (300mg), est recristallisé dans l'alcool.

F = 105°C

Calc.%	:	C 78,28	H	6,27
Tr	:	78,76		6,49

VI- acide [(méthoxy-2 napht)-yl-I] bis acétique

$C_{26}H_{24}O_4$

250mg de (V) sont traités 2h à reflux par la potasse alcoolique N/2. Le produit obtenu (VI), est cristallisé dans l'alcool (190mg).

F = 195°C

Calc.%	: C 78,00	H 6,00
Tr	: 77,98	5,98

VII-(méthoxy-2 napht)-yl-I malonate d'éthyle

$C_{19}H_{22}O_5$

(VII) est préparé d'après la méthode de BADGER et COOK (52) à partir du chlorométhyl-I méthoxy-2 naphtalène, également préparé d'après les indications de BADGER.

F (VII) = 56°C

Si nous essayons d'appliquer cette méthode au β-naphtol et non à son ester méthylique, nous n'obtenons qu'une masse goudronneuse. D'ailleurs nous sommes conduit au même résultat en essayant de protéger la fonction hydroxyle par un acétyle.

Voici comment nous avions opéré. Nous faisons passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une suspension de paraformaldéhyde (9g) dans l'acide acétique glacial (125cm3), refroidie au bain de glace, jusqu'à ce qu'une solution limpide soit obtenue. Puis nous ajoutons petit à petit à la solution froide, une suspension de β-naphtol (20g) dans l'acide acétique glacial (200cm3) en agitant. Après 2h de repos à la température ambiante nous récupérons une résine qu'il est impossible de recristalliser.

VIII- [(méthoxy-2 napht)-yl-I] bis malonate d'éthyle

$C_{31}H_{34}O_6$

4g de (VII) dans 5cm3 de benzène anhydre sont ajoutés à une solution de malonate d'éthyle et de terbutylate de potassium également dans le benzène anhydre (malonate d'éthyle 1,25g, potassium 0,4g, benzène anhydre 15cm3 et alcool terbutylique 2,5cm3; le mélange est chauffé à reflux pendant 3h. La solution après refroidissement est lavée successivement avec de l'acide chlorhydrique, une solution de carbonate de sodium et de l'eau. L'huile obtenue, après avoir chassé le solvant par distillation sous vide, se solidifie au refroidissement en présence d'un peu d'alcool. (VIII) est recristallisé dans l'alcool. Rt = 20%.

F = 95°C

Calc.%	:	C 74,38	H 6,44
Tr	:	74,27	6,34

Le même produit est obtenu avec un meilleur rendement, en partant directement du chlorométhyl-I méthoxy-2 naphtalène (2 moles, soit 2,5g ici). Rt = 35%.

Les mêmes réactions effectuées en présence d'éthylate de sodium ont donné des huiles qui par saponification nous conduisaient à l'acide (méthoxy-2 napht)-yl-I malonique (F=164°C), puis par décarboxylation à l'acide [(méthoxy-2 napht)-yl-I] β-propionique (F=131°C)

VI-acide [(méthoxy-2 napht)-yl-I] bis acétique

$C_{26}H_{24}O_4$

100mg de (VIII) sont saponifiés par un chauffage à reflux pendant 2h, dans la potasse alcoolique N/2.

F = 195°C

Ce produit (40mg) est identique à (VI) déjà obtenu par dégradation de (I). Leur point de fusion mélangé n'est pas abaissé.

IX- [(Hydroxy-2 napht)-yl-I] ,3,benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine $C_{24}H_{18}O_3$

150mg de (VIII) dans 10cm3 d'acide acétique, en présence de 2cm3 d'acide iodhydrique fraîchement distillé et d'un peu de phosphore rouge, sont portés à reflux pendant 2h. Après refroidissement, la solution est précipitée par l'eau et traitée par la quantité suffisante de bisulfite de sodium pour éliminer l'iode libéré. Le précipité est filtré, cristallisé dans l'alcool et sublimé (75mg).

F = 221°C

Calc.%	:	C 81,34	H 5,12
Tr	:	80,72	5,41

Le même composé (IX) peut être préparé de cette même manière à partir de (VI).

-=-=-=-=-

BIBLIOGRAPHIE

1- E.SPATH,F.GALINOVSKY,Ber. 1937,70B,235-8

2- H.MEYER,R.BEER,G.LASCH,Mon.1913,34,1665

3- D.MOLHO, a)Bull.Soc.Chim.,1961,1417
b) Brevet Français,PV 772630 du 18.8.58

4- L.PALFRAY,Bull.Soc.Chim. 1940,7,407-30

5- C.PAAL,H.SCHIEDEWITZ, Ber.1930,63,766

6- S.AKABORI,T.SUZUKI,Proc.Ind.Tokyio,1929,5,255
Chem.Zentr. 1929,II,2033

7- Tetralin G.m;H.D.R.P. 355650,1920
Chem.Zentr. 1922,14,499

8- P.de BENNEVILLE,R.CONNOR,J.A.C.S.,1940,62,283,3067

9- C.LIEBERMANN,S.LINDENBAUM,Ber.1902,35,2921

10- A.ROBERTSON,J.C.S.,1937,1530-5

11- D.W.CLAYTON,R.GHOSH,B.C.PLATT,J.C.S.,1953,581-6

12- I.L.SMITH,J.A.C.S.,1937,59,667-672-679
J.A.C.S.,1941,63,612-16

13- A.ROBINSON,J.C.S.,1947,202-4

14- E.H.WOODRUFF,J.A.C.S.,1942,64,2859-62

15- O.DANN,Ann.1954,1-15

16- W.GRUBER,Mon.1944,75,14-24

17- E.CHAPMAN,H.STEPHEN,J.C.S.,1925,127,885

18- C.ZWENGER,H.BODENBEBDER,Ann.1863,126,263

19- R.PSCHORR,H.EINBECK,Ber.1905,38,2069

20- A.ROBERTSON,W.B.WHALLEY,J.C.S.,1949,562-9

21- C.LIEBERMANN,A.HARTMANN,Ber.1891,24,2582
Ber.1892,25,957,2130

22- F.KOELSH,J.C.S.,1936,1327

23- J.S.SIMPSON,African.Chem.Inst.1949,2,165-71

24- N.P.BUU-HOI,J.Org.Chem.1952,17,1122-7

25- J.SIMPSON,H.STEPHEN,J.C.S.,1956,1382

26- W.D.LANGLEY,R.ADAMS, J.A.C.S.,1922,44,2320

27- A.HARDMAN,J.A.C.S.,1948,70,2119

28- M.SOMMELET,Bull.Soc.Chim. 1933,(4),53,853
C.R.Acad.Sci. 1933,197,256

29- C.BUELHER,R.BROWN,J.HOLBERT,J.FULNER,G.PARKER,
J.Org.Chem.1941,6,902

30- Organic Reactions, 1942,I,63

31- D.MOLHO,Brevet Français,PV 775665,1.10.58

32- K.AUWERS,A.DOMBROVSKI,Ann.1906,344,280-99

33- C.MANNICH-KROSCHE, Arch.Pharm. 1912,250,647
Organic Reactions,1942,I,303-41

34- E.ELIEL,J.A.C.S.,1951,73,43

35- C.E.DALGLIESH,J.A.C.S.,1949,71,1697

36- J.BREWSTER,E.ELIEL,Organic Reactions,1953,7,118

37- C.MANNICH,W.KOCH,F.BORKOWSKY,Ber.1937,703,355

38- E.DU FEU,F.MAC QUILLIN,R.ROBINSON,J.C.S.,1947,53

39- A.TERENT'EV,A.KOST,N.DZBANOVSKII,S.MAROCHKO,Sbronik,
Statei,Obshchei K.Acad.Nauk S.S.S.R.,1953,I,610
C.A.1955,49,986

40- P.GARDNER,S.RAFSANJANI,L.RAND,J.A.C.S.,1959,3364

41- K.FRIEDRICH,H.KRUSCHNER,Angew.Chem. 1960,72,780

42- A.COHEN,B.HEACH-BROWN,Brit.Pat.701120,Dec.16,1953
C.A.1955,49,32666

43- H.HELIMANN-J.POHLMANN,Ann.1961,642,40

44- A.COHEN,B.HEACH-BROWN,SMITH,J.A.C.S.,1938,60,676

45- C.F.KOELSCH,J.Org.1955,20,1282

46- T.J.THOMPSON,R.H.EDEE,J.A.C.S.1925,47,2559

47- W.DANZIGER,Mon.1927,48,333

48- W.BRODT,J.LICHTMANN,J.A.C.S.,1931,53,1531

49- W.HERTZ,J.K.DIETHER,S.CRISTOL,J.A.C.S.,1948,70,504

50- F.POPP,L.SEDOR,S.J.HOLT,J.C.S.,1954,4097

51- L.I.SMITH,J.A.C.S.,1938,60,676

52- G.BADGER,J.F.COOK,J.C.S.,1949,1768-9

53- D.MOLHO,M.C.GERPHAGNON,Bull.Soc.Chim.1961,1424

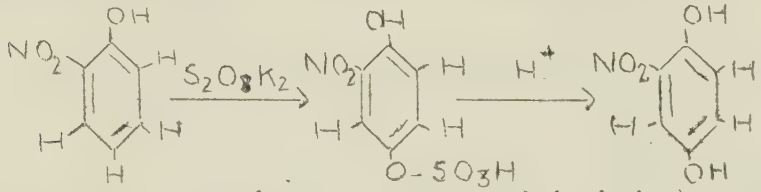
CHAPITRE III

HYDROXYLATIONS ET DESHYDROXYLATIONS DANS LE DOMAINE DES COUMARINES

Les études de ROBINSON et de SESHADRI ont montré que la biogénèse des composés en C_6C_3 ou $C_6C_3C_6$ peut s'effectuer dans certains cas, soit par oxydation nucléaire, soit par réduction. Il nous a paru intéressant de vérifier si, dans le domaine des coumarines, un tel passage pouvait être mis en évidence au laboratoire, et si nous pouvions l'appliquer à la synthèse des coumarines non substituées en position 4.

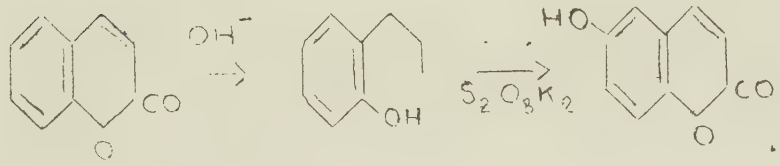
A - HYDROXYLATION

Nous avons songé à appliquer aux coumarines la méthode d'ELBS (I) de parahydroxylation des phénols que nous pouvons résumer de la manière suivante : le traitement d'un phénol par le persulfate de potassium conduit au dérivé sulfaté en ortho ou en para de la fonction phénol - si la position ortho est empêchée- qui s'hydrolyse en fonction hydroxyle.



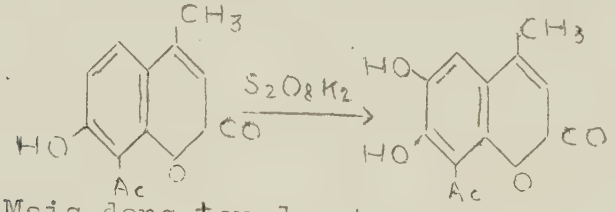
Or cette méthode avait déjà été appliquée aux coumarines, permettant d'obtenir des hydroxy-6 coumarines (2). En effet, si nous travaillons en milieu alcalin l'enchaînement lactonique coumarinique s'ouvre et l'hydroxyle apparu permet la parahydroxylation en 6.

D'ailleurs, en ce qui concerne les flavones, il n'y a pas ouverture du cycle, mais un groupement hydroxyle présent permet également la parahydroxylation (3-4).



Mais, si l'application de cette méthode à des coumarines non hydroxylées ne pose aucun problème particulier, nous pouvons faire plusieurs remarques en ce qui concerne le cas des coumarines hydroxylées.

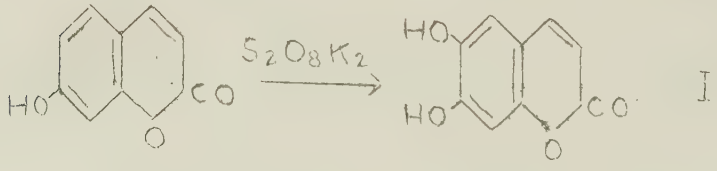
Lorsqu'il s'agit de ces dernières, en effet, la méthode a toujours été appliquée à des coumarines dont les groupements hydroxyles ont été substitués préalablement pour éviter leur intervention possible dans l'orientation de la réaction. C'est ainsi qu'un groupement hydroxyle en 7 pourrait orienter préférentiellement la réaction en ortho, c'est à dire en 8, position privilégiée pour les réactions de substitutions nucléophiles. Il est évident que si cette position 8 est occupée, le problème ne se pose pas : SESHADRI (5) a pu obtenir l'acétyl-8 dihydroxy-6,7 méthyl-4 coumarine à partir de l'acétyl-8 hydroxy-7 méthyl-4 coumarine, sans prendre la précaution de protéger la fonction hydroxyle en 7.



Mais dans tous les autres cas, les groupements hydroxyles ont été bloqués, au moyen par exemple de benzylation, méthylation, et plus récemment de tosylation (6-7-8). Aucune tentative n'avait été faite sur les hydroxycoumarines libres.

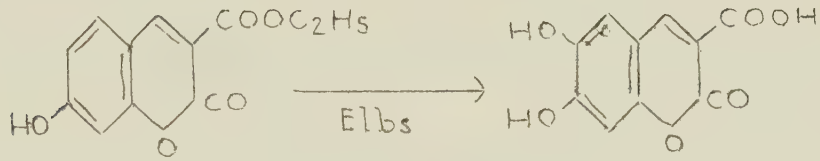
Nous avons voulu examiner si un hydroxyle en 7 orienterait la réaction en 8, ou si il y aurait encore hydroxylation en 6.

Nous avons pu montrer qu'il était possible d'obtenir la dihydroxy-6,7 coumarine (esculétine) (I) à partir de l'hydroxy-7 coumarine (ombelliférone).



I

D'une manière identique, la carboxylate d'éthyle-3 hydroxy-7 coumarine se laisse hydroxyler. Mais au cours de l'hydrolyse du composé sulfaté, il y a saponification de la fonction carboxylate, et nous isolons finalement l'acide carboxylique-3 dihydroxy-6,7 coumarine (II).



Nous pouvions donc obtenir ainsi des coumarines polyhydroxylées à partir des coumarines non substituées en 4 correspondantes.

Du point de vue préparatif, les rendements assez faibles (20-30%) de cette réaction limitent son intérêt. Mais elle nous a permis de montrer que les oxydations nucléaires sont possibles au laboratoire.

Aussi nous sommes-nous demandé alors, s'il en était de même des réductions nucléaires.

C'est ce problème que nous allons étudier maintenant.

-=-=-=-=-

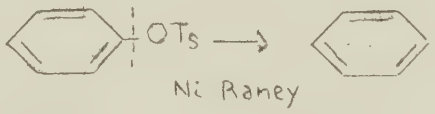
B- DESHYDROXYLATION DES COUMARINES

I- PRINCIPE DE LA METHODE

1- Principe général : emploi des esters tosyliques

Les travaux de réduction nucléaire effectués sur les alcools primaires et les phénols nous permettaient de faire les constatations suivantes.

Certains esters tosyliques (ou paratoluène sulfoniques) des phénols peuvent, comme l'ont montré KENNER et MURRAY (9), perdre le groupement hydroxyle estérifié par le radical tosyle, au cours d'une hydrogénolyse au niveau de la liaison C-O. Une simple ébullition dans l'alcool, en présence de Nickel Raney préparé selon la méthode de MOZINGO (10) suffit.

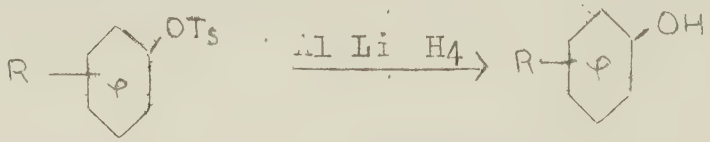


$Ts = -SO_2-C_6H_4-CH_3$

Mais s'il s'agit de l'ester tosylique d'un alcool primaire, ce même traitement nous ramène à l'alcool primaire de départ :

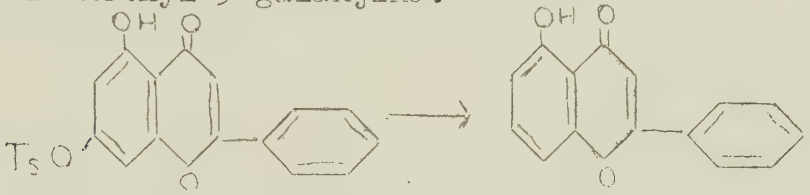
$$R - OTs \xrightarrow[Ni\ R]{} R - OH$$

KARRER (II) par contre, en utilisant $AlLiH_4$, pouvait dans ces conditions réduire les alcools primaires, alors que les phénols étaient récupérés.



$$R_OTs \xrightarrow{Al\ Li\ H_4} R_H$$

VENKATARAMAN (12) appliquait ce procédé aux flavones. Employant donc le Nickel Raney, il obtenait, mais avec de mauvais rendements, l'hydroxy-5 flavone à partir de la chrysine, et l'hydroxy-5 méthoxy-3 flavone à partir de la méthyl-3 galanjine.



De même SESHADRI (13) réduisait la chrysine, la galanjine, la quercétine et l'apigénine, mais toujours avec de mauvais rendements. Plus récemment, il obtenait l'auranétine à partir de l'hydroxy-5 auranétine, par le même procédé, mais cette fois sous courant d'hydrogène (14).

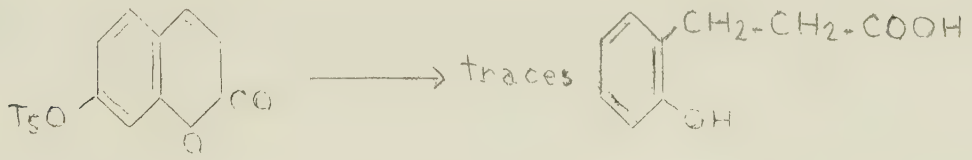
Jamais cependant cette méthode n'avait été appliquée aux coumarines.

2- Application aux coumarines

Nous avons effectué notre premier essai avec l'ombelliférone que nous avions eu l'occasion de synthétiser.

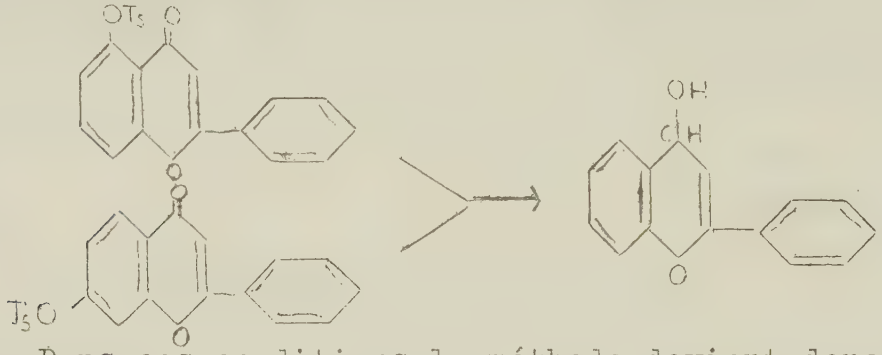
Le traitement de l'ester tosylique dans l'alcool absolu, en présence de Nickel Raney, selon la technique que nous avions vu couramment employée pour les composés phénoliques, nous conduit à une huile.

Par chromatographie sur papier (méthyl éthyl cétone-diéthylamine-eau), nous avons pu mettre en évidence des traces d'acide mélilotique : nous avons donc bien eu détosylation, mais en même temps ouverture du cycle pyrannique par hydrogénation. Ce rendement d'ailleurs n'est pas pour nous surprendre, puisque nous avions remarqué qu'il était également très faible, lorsqu'il s'agissait de la détosylation des flavones.



Nous avons alors poursuivi nos recherches avec la méthyl-4 hydroxy-7 ombelliférone, facile d'accès (elle est obtenue en effet avec un excellent rendement par condensation de la résorcine avec l'acétyl acétate d'éthyle), et dont nous connaissions également l'ester tosylique (15). Le traitement au Nickel Raney, par ébull-lition dans l'alcool absolu ou sous courant d'hydrogène aboutit à un échec.

D'ailleurs nous savions que ce traitement appliqué aux flavones ne possédant qu'une seule fonction hydroxyle conduisait aux flavanes, par réduction de la fonction carbonyle. C'est ainsi que SESHADRI (16) obtient la β-4 hydroxyflavane à partir de la 7- ou de la 5-tosyloxyflavone.



Dans ces conditions la méthode devient donc d'un emploi difficile, si nous ne voulons pas courir le risque d'une réduction trop poussée.

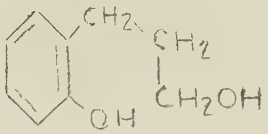
D'autre part, dans notre cas, nous devions rejeter à priori l'utilisation de l'hydrure d'aluminium et de lithium, puisqu'il n'est pas valable pour les groupements hydroxyles phénoliques.

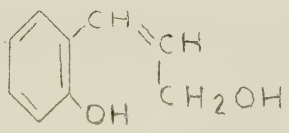
C'est alors que nous avons songé à étudier les coumarines hydroxylées en 4 : En effet, nous savions que si les groupements hydroxyles placés en 5-6-7-8 possèdent tous un caractère phénolique marqué, le groupement hydroxyle en position 4 s'en différencie nettement et présente un véritable caractère énolique (17-18).

Ainsi par exemple, les hydroxy-4 coumarines peuvent donner lieu à des réactions de MICHAEL (19).

De plus, au niveau du groupement hydroxyle, l'ionisation est telle, que ces hydroxy-4 coumarines se comportent comme de véritables acides organiques capables de libérer l'acide carbonique des bicarbonates (20).

Mais nous devions renoncer d'emblée, à l'emploi de l'hydrure de lithium et d'aluminium avec ces coumarines, car il est connu que les coumarines conduisent, en présence de ce réducteur, aux alcools correspondants :





De plus, un essai avec le nickel Raney devait échouer. C'est alors que l'étude d'autres réductions nous a permis, pour effectuer cette hydrogénolyse, de mettre au point une méthode générale spécifique des groupements hydroxyles énoliques.

Nous montrons dans ce chapitre comment ces hydroxy-4 coumarines ont pu perdre le groupement hydroxyle estérifié en tosylate, nous permettant d'obtenir ainsi de très nombreuses coumarines non substituées en 4, naturelles ou non.

Un autre intérêt de cette méthode est la grande facilité d'obtention des hydroxy-4 coumarines comme nous allons le rappeler.

II- APPLICATION AUX HYDROXY-4 COUMARINES

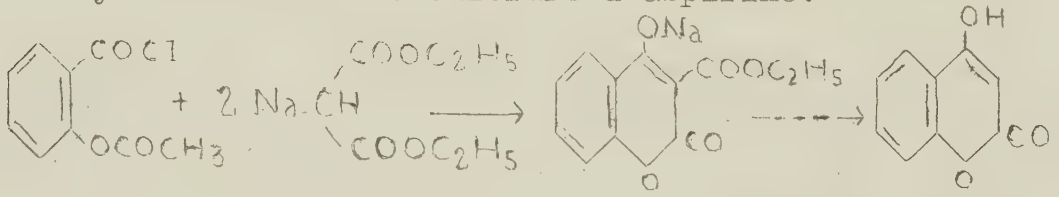
1° PARTIE -MISE AU POINT DE LA METHODE D'HYDROGENOLYSE

1- Obtention des hydroxy-4 coumarines

Il nous semble nécessaire d'exposer quels sont les divers modes d'obtention des hydroxy-4 coumarines qui vont nous servir de matière première. Diverses méthodes,d'application plus ou moins générale, que nous pouvons classer en cinq groupes principaux, permettent de résoudre le problème de leur synthèse.

a) Méthode d'ANSCHUTZ

C'est ANSCHUTZ (21) en 1903, qui généralisant la technique d'obtention de l'acide tétronique qu'il avait mise au point, réalisait le premier la synthèse de l'hydroxy-4 coumarine par condensation du malonate d'éthyle sodé avec le chlorure d'aspirine.

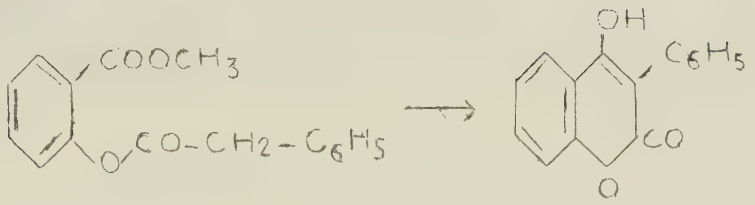


Depuis, toute une série de composés substitués sur le noyau ont été synthétisés par ANSCHUTZ et ses élèves (22). Plus tard, SPATH (23) et GHOSH (24) montraient que ce processus était généralisable et qu'un malonate d'éthyle C- substitué conduisait également aux alkyl-3 hydroxy-4 coumarines, même substituées sur le noyau benzénique.

b) Méthode de PAULY-LOCKEMANN

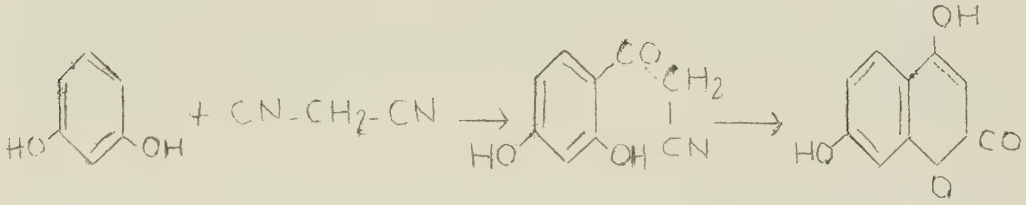
Une nouvelle voie d'accès à ces composés était ouverte en 1915 par PAULY et LOCKEMANN (25), par condensation interne, au moyen du sodium métallique, de l'acétylsalicylate d'éthyle. Les faibles rendements réalisés, donnèrent lieu par la suite à une étude systématique de la réaction, à des mises au point par

de nombreux auteurs (26).



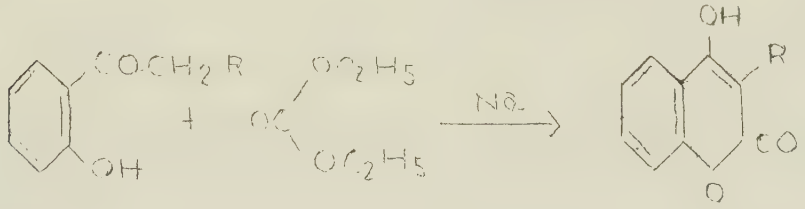
c) Méthode de SONN

SONN (27), en 1917, publiait à son tour une technique originale, que la méthode de HOESCH (28) pour la fabrication des cétones juxtanucléaires polyhydroxylées sur le noyau, inspirait. Sur un polyphénol (un monophénol est inactif) dissous dans l'éther, il fait réagir, soit du malonitrile, soit de l'acide cyanacétique ou son ester éthylique. Ce procédé fut évidemment l'objet d'un grand nombre d'améliorations (29).



d) Méthode de BOYD-ROBERTSON

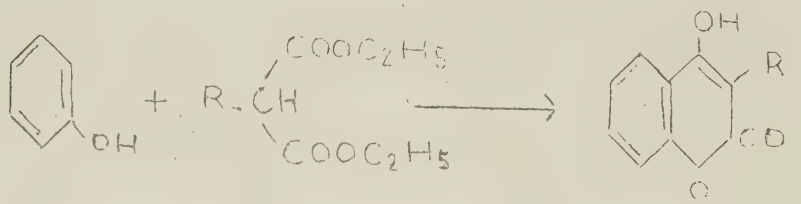
C'est à BOYD et ROBERTSON que nous devons un des derniers procédé apparu (1948) (30). Il consiste à faire réagir le sodium métallique sur une orthohydroxy-acétophénone, en présence de carbonate d'éthyle.



Leurs travaux ultérieurs (31) étendaient la réaction à une multitude de composés, substitués aussi bien en 3 que sur le noyau benzénique.

c) Méthode de condensation thermique

En 1944 fut publiée par Melle URBAIN et MENTZER (32) la méthode de condensation thermique sur laquelle nous nous sommes déjà étendu au cours du premier chapitre. Elle consiste à faire réagir les malonates substitués sur les phénols, sous l'action de la chaleur. Etendue à une gamme importante de coumarines, c'est à elle, sauf dans un petit nombre de cas où elle tombe en défaut, que nous avons fait appel pour obtenir les hydroxy-4 coumarines qui nous étaient nécessaires; leur accès nous devenait ainsi très facile.



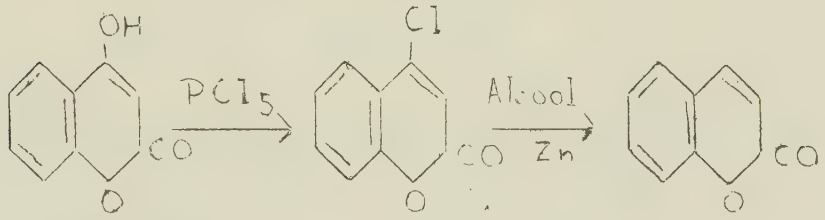
2- Mise au point de la méthode d'obtention des coumarines non substituées en position 4

Nous avons commencé notre étude par le composé le plus simple de cette série, l'hydroxy-4 coumarine elle-même.

L'ester tosylique de l'hydroxy-4 coumarine traité par le nickel Raney, amène un nouvel insuccès.

Nous avons alors pensé, avec MOLHO, que le départ de ce radical tosyle pouvait présenter ici, une certaine analogie avec le départ d'un halogène en 4.

ANSCHUTZ (22) constatait que l'hydroxy-4 coumarine traité par le pentachlorure de phosphore conduisait au dérivé chloré en 4 correspondant. Celui-ci traité par le zinc et l'alcool, donnait par réduction, la coumarine.



MENTZER (33), reprenant ce travail, l'appliquait avec le même résultat à la méthyl-3 hydroxy-4 coumarine.

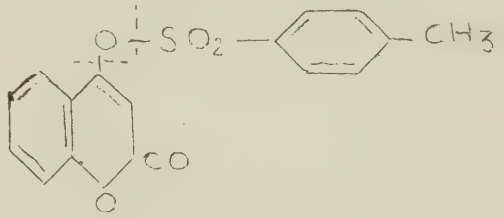
Mais dans ces deux exemples, le composé chloré était obtenu avec de mauvais rendements. De plus, appliqué à la phényl-3 hydroxy-4 coumarine ou à d'autres coumarines substituées en 3, ce procédé échouait et rendait impossible l'obtention des halogéno-4 coumarines.

Cependant, l'obtention des dérivés tosylés des hydroxy-4 coumarines ne présentent généralement aucune difficulté, comme nous le verrons. Nous avons essayé par analogie, d'appliquer à ces tosyloxy-4 coumarines, les méthodes qui sont valables pour les chloro-4 coumarines.

C'est donc en voyant le problème sous cet angle que nous avons traité l'ester tosylique de l'hydroxy-4 coumarine par le zinc et l'alcool.

De cette manière, nous avons obtenu surtout l'hydroxy-4 coumarine de départ, mais aussi la coumarine attendue en petite quantité. Nous avons alors recommencé l'opération en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, et cette fois, nous avons isolé principalement la coumarine avec un peu d'hydroxy-4 coumarine.

nous sommes donc en présence de deux réactions d'hydrogénolyse compétitives, l'une au niveau de la liaison O-S, l'autre au niveau de la liaison C-O :



Ainsi, cette nouvelle réaction effectuée sur la méthyl-3 tosyloxy-4 coumarine, conduit uniquement à la méthyl-3 hydroxy-4 coumarine, si nous employons le zinc et l'alcool, et seulement à la méthyl-3 coumarine, si nous opérons en milieu acide.

Devant ce succès, nous avons alors appliqué cette méthode à de nombreuses coumarines possédant des substitutions diverses, telles que méthyle ou phényle en 3, et des groupements méthoxy, méthyle ou benzo dans les diverses autres positions.

Toute une série de coumarines non substituées en 4 et dont certaines n'avaient encore jamais été préparées ont pu être réalisées de la sorte, montrant par là-même, la grande généralité de la nouvelle méthode mise en oeuvre.

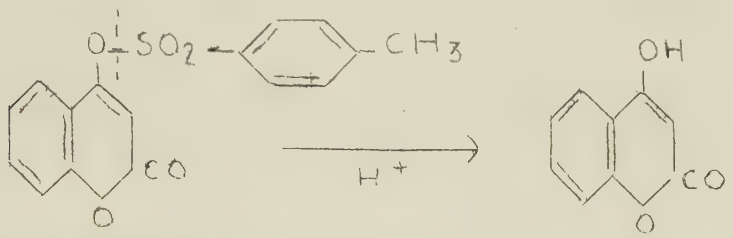
Néanmoins,l'objectif de notre travail étant la synthèse de coumarines naturelles, nous avons ainsi obtenu quelques furocoumarines importantes, telles que le bergaptène, l'isopimpinelline et la pimpinelline dont la synthèse était très difficile.

3- Mécanisme

Nous avons dit sommairement que nous étions en présence de deux réactions compétitives : en réalité c'est de trois réactions dont nous devons parler: Il y a une possibilité d'hydrolyse et deux possibilités d'hydrogénolyse. En effet :

1°- Hydrolyse

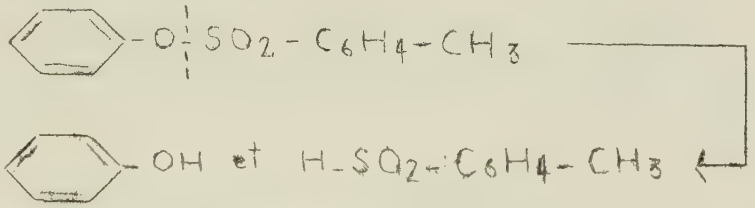
Nous risquons d'avoir une simple hydrolyse de l'ester, soit par l'alcool, soit par l'acide chlorhydrique, nous ramenant ainsi à l'hydroxy-4 coumarine de départ :



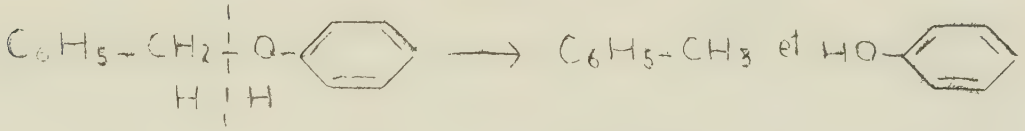
2°- Hydrogénolyse

Mais nous pouvons avoir affaire, comme nous le constatons, à deux réactions d'hydrogénolyse :

- désulfinylation ou hydrogénolyse au niveau de la liaison O-S selon :

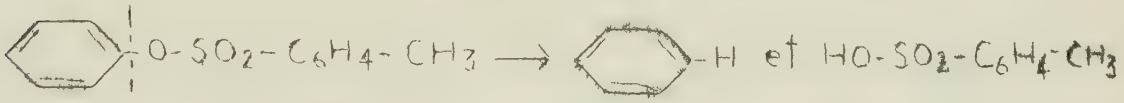


identique à la réaction suivante :



Nous récupérons alors l'hydroxy-4 coumarine de départ.

- désulfonylation : hydrogénolyse au niveau de la liaison C-O, selon :



Cette réaction est évidemment celle qui nous intéresse. Suivant le milieu réducteur, les phénols et les alcools primaires peuvent également la donner, comme nous l'avons vu.

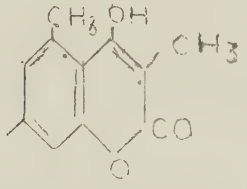
Les énols peuvent donc aussi conduire à cette désulfonylation, mais avec un milieu réducteur spécial : ils ne se comportent dans cette réaction, ni comme des phénols, ni comme des alcools. D'ailleurs appliquée à des esters tosyliques des phénols ou d'alcools, cette méthode (Zn/HCl) ne donne pas lieu à la réaction espérée.

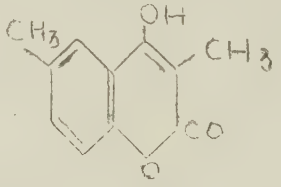
4- Techniques utilisées

a) Hydroxy-4 coumarines

En vue de leur réduction, nous avons été amené à synthétiser de nombreuses hydroxy-4 coumarines. La méthode de condensation thermique nous a donné d'excellents résultats : d'ailleurs, la plupart de ces hydroxy-4 coumarines avaient déjà été obtenues par VERCIER (20-34).

De plus, nous avons pu ainsi synthétiser deux nouvelles coumarines : la triméthyl-3,5,7 hydroxy-4 coumarines et la diméthyl-3,6 hydroxy-4 coumarine.





Cependant la méthode thermique ne permet pas d'obtenir toutes les hydroxy-4 coumarines. Nous avons dû employer la méthode de BOYD-ROBERTSON pour préparer la méthyle-3 benzo-5,6 hydroxy-4 coumarine et la benzo-5,6 hydroxy-4 coumarine (20).

b) Préparation de l'ester tosylique des hydroxy-4 coumarines

Nous ne rappellerons pas, dans chaque cas, les procédés que nous avons employés pour préparer l'ester tosylique des hydroxy-4 coumarines, puis pour effectuer sa réduction. Nous les exposerons ici, car ils sont identiques pour chaque coumarine.

L'obtention de l'ester tosylique ne pose aucun problème particulier : il se prépare par un chauffage à reflux, de 12 heures environ au sein de l'acétone anhydre, de l'hydroxy-4 coumarine envisagée, avec la quantité théorique de chlorure de tosyle, sur carbonate de potassium anhydre.

Après refroidissement le mélange est concentré à sec, sous vide, puis repris par l'eau. La solution aqueuse est extraite à l'éther, lavée à l'eau, séchée et évaporée. L'ester est ensuite recristallisé, généralement dans l'alcool.

L'ester est obtenu avec des rendements pratiquement quantitatifs. Nous avons remarqué, toutefois, qu'un excès de chlorure de tosyle fait diminuer notablement ce rendement.

c) Réduction de l'ester tosylique des hydroxy-4 coumarines

L'ester tosylique est introduit peu à peu (pour faciliter la dissolution), dans un ballon contenant déjà l'alcool et le zinc en poudre attaqué par quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Nous maintenons pendant 1/2 heure un chauffage juste suffisant pour entretenir le dégagement d'hydrogène : un chauffage trop violent nous l'avons constaté, favorise la réaction de désulfinylation et nous ramène à l'hydroxy-4 coumarine.

Après refroidissement, le zinc est filtré, la solution alcoolique est concentrée, reprise par l'eau, extraite à l'éther. La fraction éthérée est lavée au bicarbonate de sodium pour éliminer éventuellement toute trace d'hydroxy-4 coumarine, puis séchée. Par concentration à sec nous obtenons la coumarine attendue, qui est alors cristallisée dans le solvant approprié.

-=-=-=-=-

2°- PARTIE - APPLICATION A LA SYNTHESE DES COUMARINES NON SUBSTITUEES EN POSITION 4

1- COUMARINES SYNTHETIQUES

a) Résultats

Nous avons préparé ainsi de nombreuses coumarines substituées en 3 soit par un radical méthyle, soit par un radical phényle et portant des substitutions diverses sur le noyau.

Nous avons pu constater que les esters tosyliques de ces hydroxy-4 coumarines étaient tous inconnus et que de nombreuses coumarines non substituées en 4 étaient nouvelles.

Nous avons exposé sous forme de tableaux les résultats que nous avons eus. Diverses colonnes donnent les indications voulues pour l'hydroxy-4 coumarine, son ester tosylique et la coumarine obtenue par réduction : caractéristiques, point de fusion, poids moléculaire, analyse, références bibliographiques, synthèse, spectre ultra-violet (maximum d'absorption).

Signalons que le rendement de la déshydroxylation est de 50 à 60% pour les méthyle-3 coumarines, très légèrement plus faible pour les phényl-3 coumarines.

Tableaux pages suivantes (p. 76 à 81)

b) Procédés habituels de synthèse

Parmi les coumarines non substituées en 4 obtenues, quelques-unes avaient déjà été synthétisées. Nous allons examiner par quels procédés. Nous ne nous attacherons pas au cas de la coumarine, de la méthyl-3 coumarine et de la phényl-3 coumarine, aisément accessibles par les méthodes habituelles (37-38-39).

La méthyle-3 méthoxy-6 coumarine (40), la diméthyl-3,7 coumarine (41), la benzo-5,6 méthyl-3 coumarine (42) et la benzo-5,6 phényl-3 coumarine (43) ont toutes déjà été préparées à partir des hydroxyaldéhydes correspondantes, selon la méthode de PERKIN, mais avec des rendements inférieurs aux nôtres. Les propriétés décrites pour ces différentes coumarines sont en accord avec nos résultats.

Par contre nous obtenons des points de fusion nettement différents lorsqu'il s'agit de la méthyl-8 phényl-3 coumarine (44) et de la benzo-7,8 phényl-3 coumarine (45).

Pour la première nous constatons :

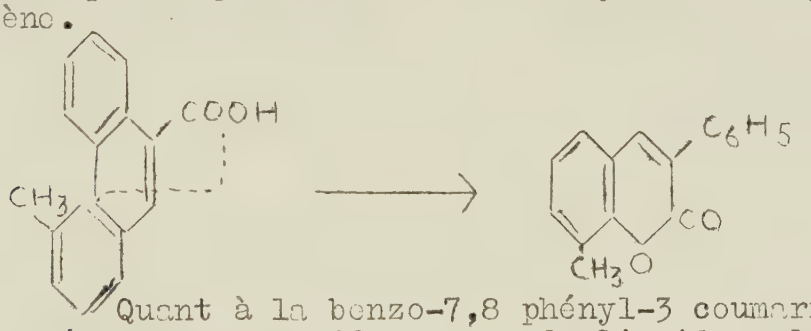
F lit. = 188°C F tr. = 110°C

et pour la seconde :

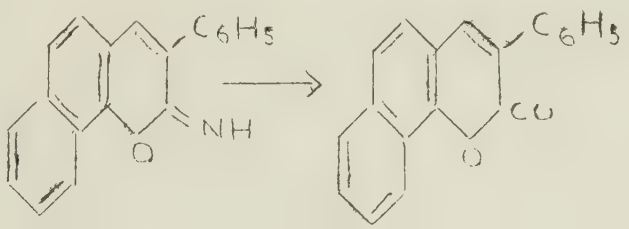
F lit. = 170°C F tr. = 210°C

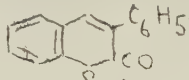
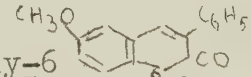
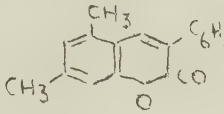
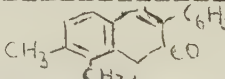
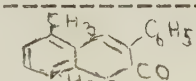
Il est sans doute possible de mettre en doute le procédé qui a permis de les préparer antérieurement.

D'ailleurs en ce qui concerne la méthyl-8 phényl-3 coumarine, les auteurs eux-mêmes émettent des réserves sur le produit qu'ils ont obtenu par chauffage à 220°C, sous pression, en présence d'acide acétique, de ce qu'ils pensent être le méthyl-4 carboxy-9 phénanthrène.



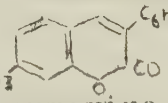
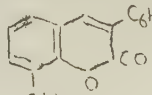
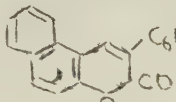
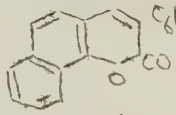
Quant à la benzo-7,8 phényl-3 coumarine, GHOSH la prépare par chauffage avec de l'acide sulfurique 10% de l'imino-2 phényl-3 benzo-7,8 (chromène-1,2) qu'il avait synthétisé. Mais nous pouvons remarquer que les analyses données, soit pour l'imine, soit pour la coumarine, peuvent prêter à critique.



COUMARINES	POINTS DE FUSION			ANALYSES	
	hydroxy-4 coumarine	tosiloxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
				C% calc. tr.	
				H% calc. tr.	
 phényl-3 coumarine	237° C	204° C	140° C	$C_{22}H_{16}O_5S$ 67,34-66,82 4,11- 4,14	$C_{15}H_{10}O_2$
 méthoxy-6 phényl-3 coumarine	223° C	180° C	156° C	$C_{23}H_{18}O_6S$ 65,40-65,49 4,30- 4,95	$C_{16}H_{12}O_3$ 76,18-75,61 4,80-5,01
 diméthyl-5,7 phényl-3 coumarine	215° C	164-5° C	153° C	$C_{24}H_{20}O_5S$	$C_{17}H_{14}O_2$ 81,6-81,38 5,6- 5,99
 diméthyl-7,8 phényl-3 coumarine	231° C	168° C	129° C	$C_{24}H_{20}O_5S$ 68,56-69,37 4,80- 4,58	$C_{17}H_{14}O_2$ 81,6-81,33 5,6-5,80
 diméthyl-5,8 phenyl-3 coumarine	230° C	197° C	119-120°	$C_{24}H_{20}O_5S$ 68,56-68,51 4,80- 4,78	$C_{17}H_{14}O_2$

BIBLIOGRAPHIE (Synthèse)			SPECTRE U.V. maximum d'absorption en mμ		
hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
(25-34)	inconnu cryst. blancs alcool	(39)	287 310	320	321
(30-34)	inconnu cryst. jaune alcool	inconnu c. jaune très pâle	270 330	225 300 350	225 300 352
(34)	inconnu cryst. blancs alcool	inconnu c. blancs alcool	297	327	330 ép. 240
(34)	inconnu cryst. blancs alcool	inconnu blanc crême alcool	290 317	315	325 ép. 240
(34)	inconnu jaune clair alcool	inconnu blanc crême alcool	315	322	320 ép. 240

PHENYL-3 COUMARINES (Suite)

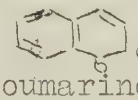
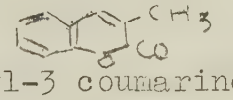
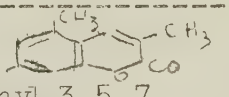
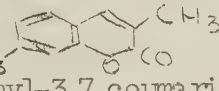
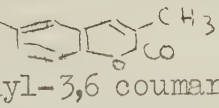
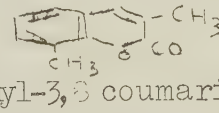
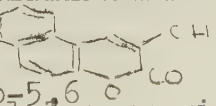
COUMARINES	POINTS DE FUSION			ANALYSES	
	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
				C% calc. tr.	
				H% calc. tr.	
 méthyl-7 phényl-3 coumarine	227° C	214-15° C	157-8° C	$C_{23}H_{18}O_5S$	$C_{16}H_{12}O_2$
 méthyl-8 phényl-3 coumarine	228° C	158° C	110° C (a)	$C_{23}H_{18}O_5S$ 67,97-67,88 4,46- 4,6	$C_{16}H_{12}O_2$ 81,34-81,24 5,12-5,32
 benzo-5,6 phényl-3 coumarine	204° C	212° C	142° C	$C_{26}H_{18}O_5S$ 70,58-70,62 4,10- 4,14	$C_{19}H_{12}O_2$ 83,80-83,51 4,44-4,61
 benzo-7,8 phényl-3 coumarine	267° C	237-40°C	214-5° C (b)	$C_{26}H_{18}O_5S$	$C_{19}H_{12}O_2$ 83,80-83,48 4,44-4,64

(a) la littérature (44) donne PF = 188°, il y a erreur sur le produit

(b) la littérature (45) donne PF = 169-170° : même erreur

BIBLIOGRAPHIE (Synthèse)			SPECTRE U.V. maximum d'absorption en mμ			
hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	
(34)	inconnu	inconnu	290		325	
(31)	crist. blancs alcool	blanc crême alcool	312		ép.235	
(34)	inconnu	inconnu(a)	255			
(31)	crist. jaune alcool	crist. blancs alcool	313	210	210	
					ép.257	
	inconnu		230	237	233	
(31)	jaune clair	(43)	317	365	325	
(34)	alcool		342	ép.330	363	
(34)					242	
	inconnu	inconnu(b)	250		267	
(31)	jaune clair	jaune très pâle	275		331	
	alcool		327		367	

METHYL-3 COUMARINES

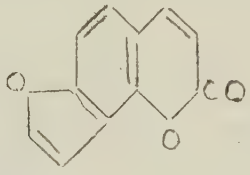
COUMARINES	POINTS DE FUSION			ANALYSES	
	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
				C% calc. tr.	
				H% calc. tr.	
 coumarine	213° C	111° C	67° C	$C_{16}H_{12}O_5S$	$C_9H_6O_2$
 méthyl-3 coumarine	231°C	127° C	90° C	$C_{17}H_{14}O_5S$ 61,82-62,00 4,17- 4,26	$C_{10}H_8O_2$ 74,99-74,83 5,03-5,16
 triméthyl-3 5,7 coumarine	227-8° C	170° C	128° C	$C_{19}H_{18}O_5S$ 63,68-63,66 5,06- 5,19	$C_{12}H_{12}O_2$ 76,57-77-02 6,43-6,71
 diméthyl-3,7 coumarine	228° C	134-5° C	114° C	$C_{18}H_{16}O_5S$ 62,79-63,97 4,68- 5,04	$C_{11}H_{10}O_2$ 75,84-76,30 5,79-5,53
 diméthyl-3,6 coumarine	235-7° C	145° C	105-8° C	$C_{18}H_{16}O_5S$ 62,79-62,79 4,68- 5,01	$C_{11}H_{10}O_2$
 diméthyl-3,8 coumarine	199° C	103° C	72° C	$C_{18}H_{16}O_5S$ 62,79-62,81 4,68- 5,17	$C_{11}H_{10}O_2$
 benzo-5,6 méthyl-3 coumarine	252-3° C	147° C	157-60°C	$C_{21}H_{16}O_5S$ 66,31-66,55 4,24- 4,54	$C_{14}H_{10}O_2$ 80 -79,92 4,76-4,62

BIBLIOGRAPHIE (Synthèse)			SPECTRE U.V. maximum d'absorption en mμ		
hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
(35)	inconnu cristaux blancs alcool	(37)			
(36) (34)	inconnu cristaux blancs alcool	(38)	281 307	275 306	275 305
inconnu cristaux blancs alcool	inconnu cristaux blancs alcool	inconnu cristaux blancs alcool	283 312	283 321	283 317
(34)	inconnu cristaux blancs alcool	(41)	280 305	287 315	287 315
inconnu cristaux blancs alcool	inconnu blanc crême alcool	inconnu cristaux blancs alcool		275 315	277 317
(34)	inconnu cristaux blancs alcool	inconnu cristaux blancs alcool	286 307	285	283
(20)	inconnu blanc crême alcool	(42)		320 350 ép.245	315 347 ép.250

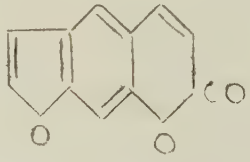
2- COUMARINES NATURELLES

a) Intérêt des furocoumarines

Les furocoumarines forment une classe intéressante de coumarines naturelles. Elles peuvent se diviser en deux groupes dérivant soit de l'angélicine, soit du psoralène (III et IV).

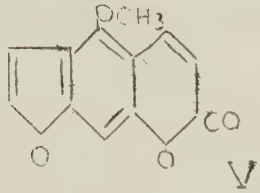


III

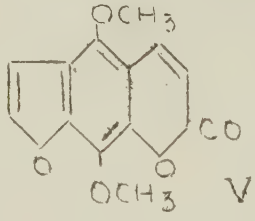


IV

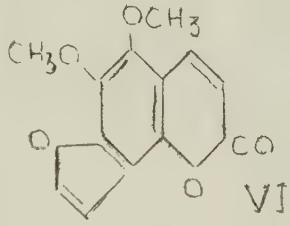
Si nous avons étudié le cas des coumarines telles que le bergaptène (V), l'isopimpinelline (VI) et la pimpinelline (VII), c'est que celles-ci présentent l'intérêt suivant :



V



VI



VII

Deux espèces végétales aussi voisines que l'Ammi Visnaga et l'Ammi Majus renferment l'une des furochromones comme la khelline, l'autre des furocoumarines telles que la xanthotoxine et le bergaptène.

Une hypothèse biogénétique fondée sur la taxonomie peut envisager l'existence d'un précurseur commun aux furochromones et aux furocoumarines, puisque ces dernières sont beaucoup plus répandues dans la nature que les premières. Si nous pouvons mettre en évidence un tel passage, au laboratoire, la voie biogénétique peut dès lors être envisagée comme une hypothèse fructueuse. C'est pourquoi nous avons cherché à synthétiser des furocoumarines, par ailleurs d'un accès très compliqué, en orientant des furochromones que l'industrie ou l'extraction nous fournit facilement.

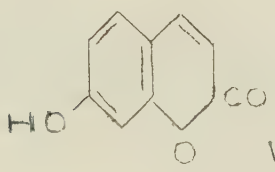
b) Méthodes classiques de synthèse des furocoumarines

La synthèse des furocoumarines relève, à quelques exceptions près, de deux méthodes générales.

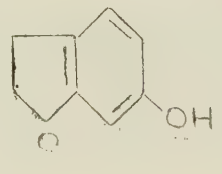
En effet, si nous examinons la structure de ces composés, dérivés comme nous l'avons dit, du psoralène (IV) ou de l'isopsoralène, nous voyons que deux processus sont valables :

- l'emploi des hydroxy-7 coumarines (VIII) sur lesquelles un noyau furannique est greffé,

- l'emploi des hydroxy-6 coumaranes sur lesquelles le noyau coumarinique est formé. (IX)

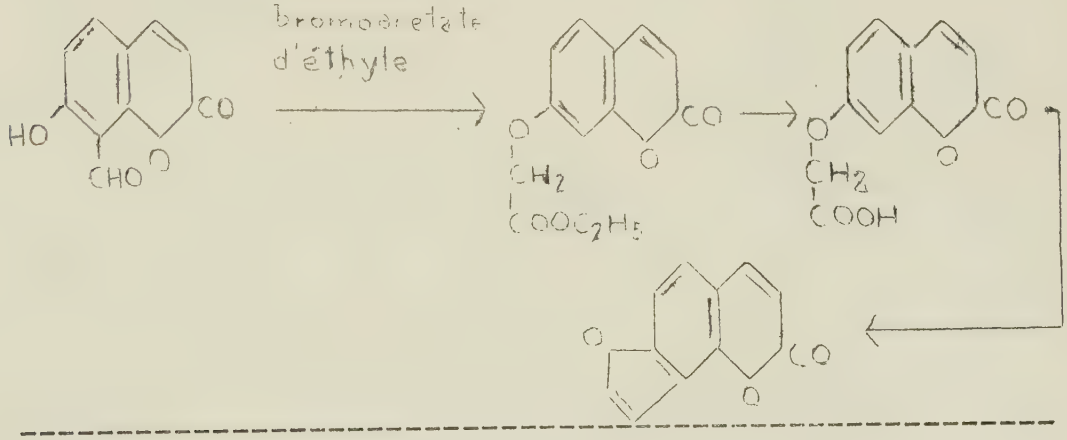


VIII



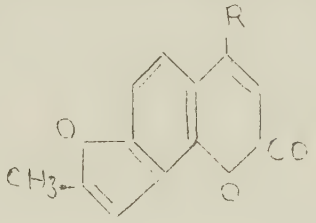
IX

(1°)- De nombreux psoralènes et quelques isopsoralènes (x) ont été préparés à partir des o-formyl, o-acyl ou o-allyl hydroxy-7 coumarines, en trois ou quatre étapes (48b). C'est ainsi que SPATH prépare l'angélicine (48a).

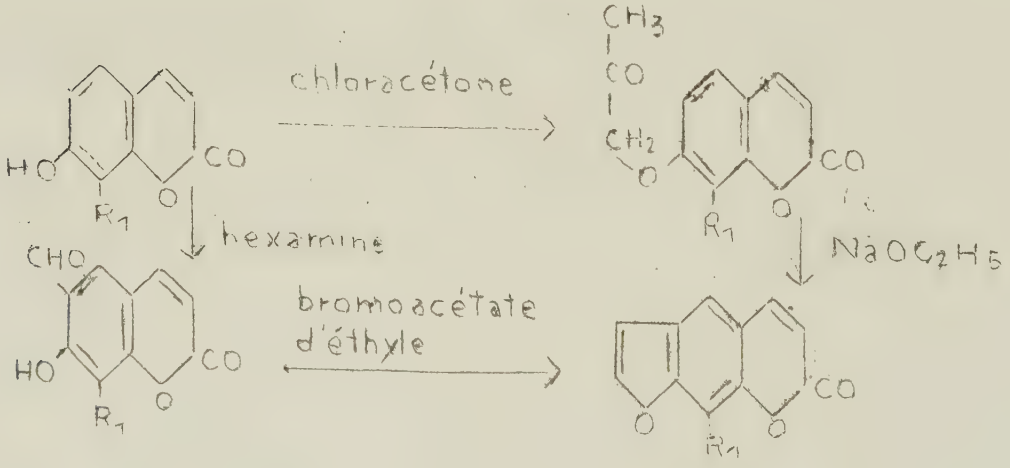


(x) Ces termes de psoralène et d'isopsoralène sont considérés comme désignant le squelette de la molécule.

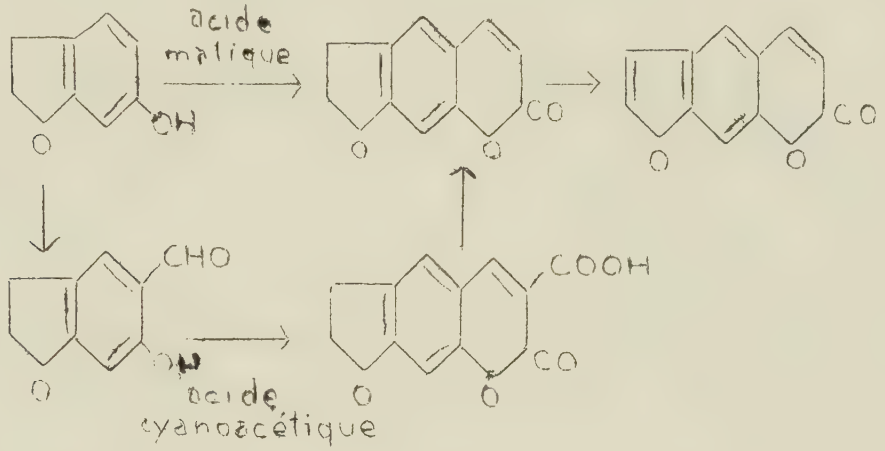
Bien que les dernières étapes donnent habituellement de bons rendements, les o-formyl hydroxy-7 coumarines ne peuvent pas être obtenues dans de bonnes conditions, et les o-acyl hydroxy-7 coumarines, préparées par réarrangements de FRIES, conduisent souvent à des produits isomères. Quant aux o-allyl hydroxy-7 coumarines, elles permettent la synthèse des méthyl-psoralènes ou isopsoralènes, en faibles quantités, par fermeture de la chaîne allylique.



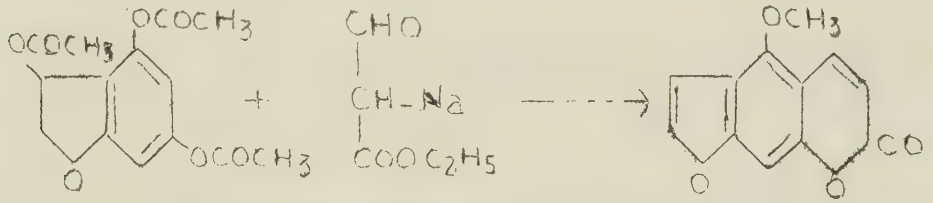
Les o-formyl hydroxy-7 coumarines sont généralement préparées à l'aide de l'hexamine à partir des hydroxy-7 coumarines correspondantes. Ces dernières au moyen de la chloracétone permettent encore d'accéder aux psoralènes.



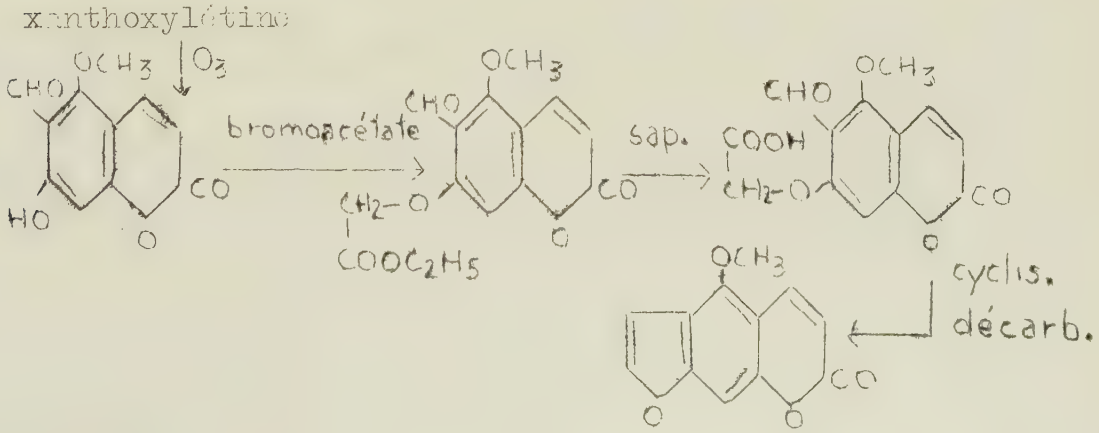
(2°)- La seconde méthode est due à SPATH (47a), qui après avoir échoué avec les hydroxy-6 coumarones, employa avec succès les hydroxy-6 coumaranes. Cette méthode fut modifiée depuis pour la synthèse de plusieurs psoralènes (47b). Elle demande la préparation de dihydropsoralènes, à partir des hydroxy-6 coumaranes suivie d'une déshydrogénation : c'est cette étape finale qui constitue par ses mauvais rendements l'inconvénient important de cette méthode :



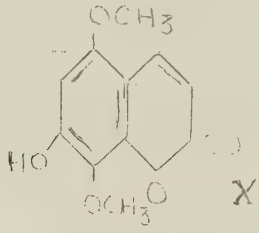
Appliquées aux coumarines qui nous intéressent, ces deux méthodes, malgré de grandes difficultés, ont permis d'obtenir le bergaptène (V). C'est ainsi que SPATH (48) le prépare par condensation du triacétoxy-3,4,6 coumarane avec le dérivé sodé du formyl acétate,



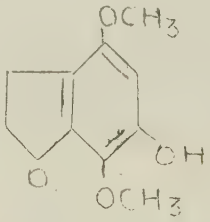
alors que ROBERTSON (49) l'obtient à partir de l'apoxanthoxylétine.



L'isopimpinelline (VI) demandant la synthèse soit de (X), soit de (XI), n'a pu être préparée facilement par les méthodes déjà décrites.

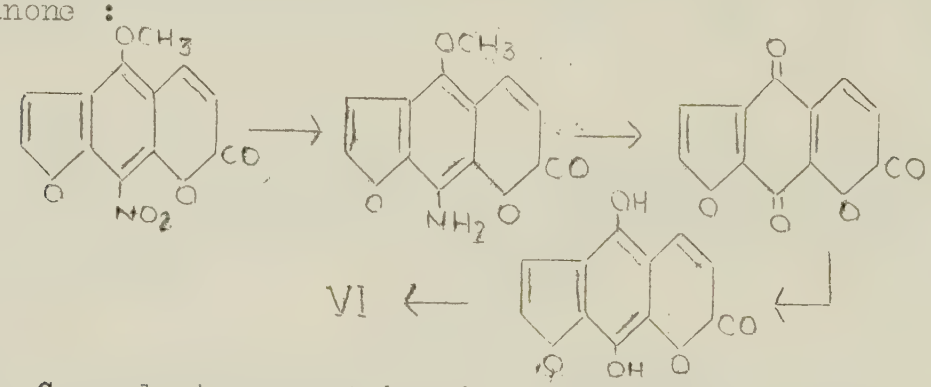


X



XI

Il a fallu partir du nitrobergaptène (50) ou de la xanthotoxine (51), et passer par l'intermédiaire de la quinone :



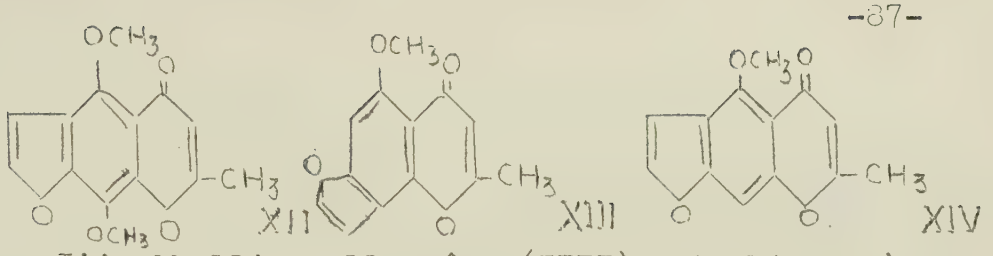
Cependant sa synthèse à partir de XI a été réalisée récemment par CAPORALE (47c), mais elle est longue et difficile.

Enfin, les difficultés d'application de ces deux méthodes à la synthèse de la pimpinelline sont telles que jamais celle-ci n'a été préparée jusqu'à ce jour.

Nous concevons dès lors l'intérêt d'une méthode comme la déshydroxylation que nous avons mise au point, pour préparer ces coumarines dans de bonnes conditions.

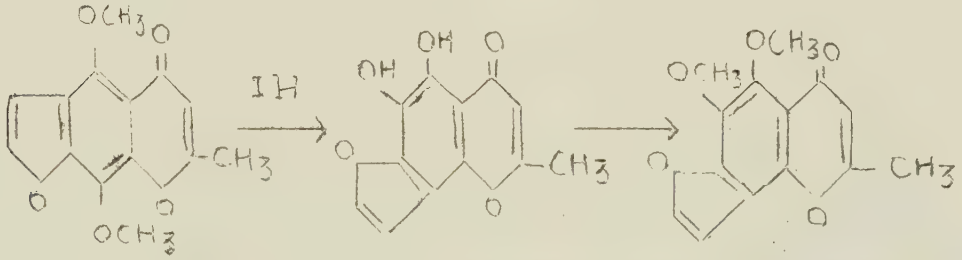
c) Obtention des furocoumarines par désulfonylation.

Nous allons voir comment la khelline (XII), l'isokhelline (XIII) et la visnagine (XIV), nous ont conduit facilement à l'isopimpinelline (VI), à la pimpinelline (VII) et au bergaptène (V) respectivement.

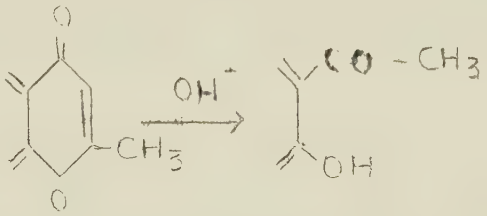


XII XIII XIV

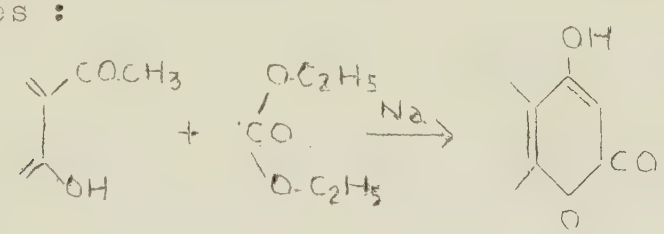
L'isokhelline elle-même (XIII) est obtenue à partir de la khelline grâce à une déméthylation par l'acide iodhydrique, suivie d'une méthylation, d'après les travaux de CLARKE et ROBERTSON (52).



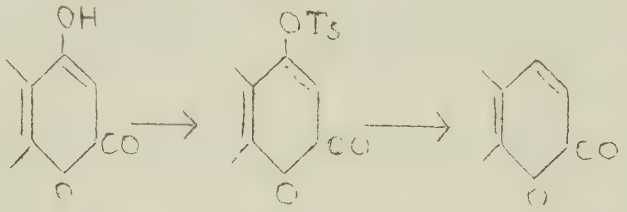
Par traitement à la potasse, de la khelline, de l'isokhelline et de la visnagine, nous avons été conduit aux hydroxycétones correspondantes : la khellinone (53), l'isokhellinone (54) et la visnaginone (55) :



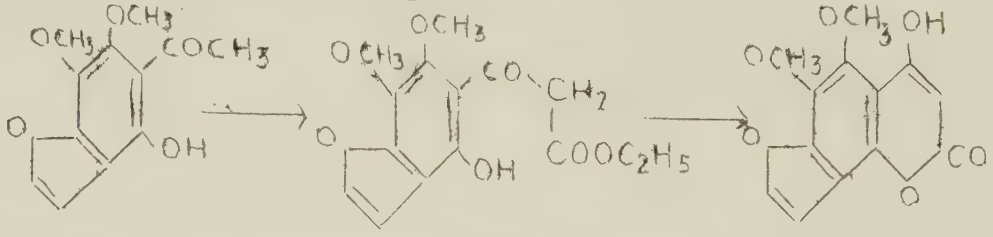
La méthode de BOYD-ROBERTSON, appliquée à ces hydroxy-cétones, comme le fait SCHONBERG (54), nous permet d'obtenir les hydroxy-4 coumarines correspondantes :



Par l'intermédiaire de l'ester tosylique de ces hydroxy-4 coumarines, nous avons alors obtenu aisément l'isopimpinèlline et le bergaptène. Remarquons que la préparation de l'ester tosylique de la pimpinelline demande quelques précautions de chauffage que nous indiquerons dans la partie expérimentale : il conduit également à la pimpinelline.



Signalons qu'au cours de la préparation de l'hydroxy-4 pimpinelline, si le sodium est en excès, il nous a été possible d'isoler également l'ester β-cétonique intermédiaire (XV) qui redonne l'hydroxy-4 coumarine par un traitement approprié :



XV

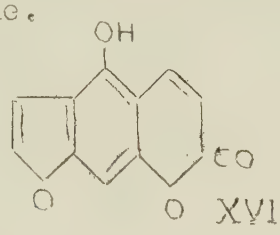
D'ailleurs, dans le cas de la khellinone, il avait été possible à ROBERTSON (56) d'isoler également l'ester β-cétonique correspondant au cours de la même condensation pour obtenir l'hydroxy-4 isopimpinelline.

d) Etude des furocoumarines synthétisées.

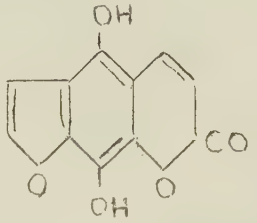
Nous avons réuni dans un tableau (p.90) les caractéristiques de ces différentes coumarines : points de fusion, analyses, spectre ultra-violet (maximum d'absorption), références bibliographiques concernant leur synthèse.

L'étude de leurs produits de déméthylation nous permet d'envisager des résultats intéressants.

Traités par l'iodure de magnésium (57) le bergaptène (V) et l'isopimpinelline (VI) nous ont donnés aisément les dérivés hydroxylés correspondants (XVI) et (XVII), qui se laissent facilement reméthyler par le sulfate de diméthyle.



XVI



XVII

Nous pensions qu'une déméthylation par l'acide iodhydrique nous permettrait de passer de l'isopimpinelline à la pimpinelline :ce réarrangement de WESSELY MOSER est bien connu dans le cas des chromones et nous pensions que les furocoumarines s'y prêteraient.

Mais le traitement qui nous a permis de passer de la khelline à l'isokhelline, ne nous a pas permis d'obtenir la pimpinelline à partir de l'isopimpinelline : nous avons obtenu seulement le dérivé dihydroxylé (XVII) que nous pouvons reméthyler en isopimpinelline.

L'emploi de l'acide iodhydrique sous pression, technique également utilisée pour des réarrangements dans le domaine des coumarines (58), nous conduit au même résultat.

Enfin, l'emploi du chlorure d'aluminium nous a amené à un composé hydroxylé différent de (XVII), mais qui nous reconduit aussi à l'isopimpinelline par méthylation : sans doute avons-nous obtenu un dérivé monohydroxylé.

Les faibles quantités de pimpinelline dont nous disposions ne nous ont pas permis d'étudier la transposition inverse, mais tous ces résultats nous laissent penser que probablement l'isopimpinelline est la forme stable.

En résumé, nous venons de voir que notre méthode de déshydroxylation des coumarines possédant une fonction énol en position 4, nous permet la synthèse, soit de coumarines naturelles comme les furocoumarines, soit plus généralement, des coumarines non substituées en position 4.

FUROCOUMARINES

FUROCOUMARINES	POINTS DE FUSION			ANALYSES	
	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
				C% calc. tr.	
				H% calc. tr.	
VI isopimpinelline	205° C	153-4° C	148-51°C	$C_{20}H_{16}O_8S$ 57,69-57,63 3,87- 4,07	$C_{13}H_{10}O_5$
V bergaptene	245° C	167-8° C	188-91°C	$C_{19}H_{14}O_7S$ 59,07-59,03 3,65- 3,91	$C_{12}H_8O_4$
VII pimpinelline	183° C	129-30°C	117-19°C	$C_{20}H_{16}O_8S$ 57,69-57,60 3,87- 4,10	$C_{13}H_{10}O_5$ 63,41-63,20 4,09-4,17

BIBLIOGRAPHIE (Synthèse)			SPECTRE U.V. maximum d'absorption en mμ		
hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine	hydroxy-4 coumarine	tosyloxy-4 coumarine	coumarine
(54)	inconnu cristjaune alcool	(47c) (50) (51)	235 265 300	266 310	245 268 315
(54)	inconnu jaune pâle alcool	(48) (49)	300	310 ep.265	250 265 315
(54)	inconnu cristjaune alcool		255 298	255 305	255 305

C - PARTIE EXPERIMENTALE

OXYDATION NUCLEAIRE

I- Esculétine - Méthode d'ELBS - $C_9H_6O_4$

Une solution de 1g d'ombelliférone obtenue par notre méthode de condensation thermique, dans 14 cm3 de soude 10% est chauffée au bain-marie bouillant pendant 1h. Puis après refroidissement, en agitant et en maintenant la température à 10°C, une solution aqueuse de $S_2O_8K_2$ est ajoutée (42cm3) goutte à goutte (environ pendant 3h).

Après 24h de repos à la température ambiante, le mélange réactionnel est acidifié au rouge Congo. Après trois extractions à l'éther pour récuperer l'ombelliférone qui n'a pas réagi, la solution est acidifiée par 11cm3 d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est traité par 0,6g de sulfite de sodium, puis chauffé 2h à reflux. Il se forme un précipité brun. Le filtrat est extrait à l'éther qui, par évaporation donne un solide, recristallisé dans l'alcool. Le tout est sublimé et recristallisé à nouveau dans l'alcool.

F = 270°C

Il n'y a pas de dépression du point de fusion du mélange avec un échantillon authentique d'esculétine (Chapitre I, page)

Rt = 22%

II- Acide carboxylique-3 esculétine - $C_{10}H_6O_6$

Méthode d'Elbs

5g de carboxylate d'éthyle-3 ombelliférone, en solution dans 50cm3 de soude 10% sont chauffés 1h au bain-marie à 100°C. Puis 150cm3 d'une solution de persulfate de potassium 5% sont ajoutés goutte à goutte en agitant et en maintenant la température à 10°C (environ pendant 6h). Le mélange est laissé 24h au repos à la température

ambiante. Le traitement est poursuivi comme dans le cas précédent.

F = 270°C se décompose

Rt = 25%

Par sublimation ce composé se décarboxyle directement en donnant l'esculétine.

REDUCTION NUCLEAIRE

1- COUMARINES SYNTHETIQUES

voir les tableaux pages 76 à 81

Comme nous l'avons dit, nous ne décrirons pas ici le procédé de tosylation, ni la technique employée pour la déshydroxylation puisque ces méthodes se répètent d'une manière absolument identique pour toutes les coumarines et que nous avons eu l'occasion de l'exposer d'une manière générale (page 84).

Nous allons seulement évoquer de quelle manière l'application de la méthode de condensation thermique nous a permis d'obtenir deux coumarines hydroxylées en 4, encore inconnues.

Triméthyl-3,5,7 hydroxy-4 coumarine - $C_{12}H_{12}O_3$

5g de xylénol-3,5 sont chauffés pendant 200h avec 5g de méthylmalonate d'éthyle à 270°C. Après refroidissement, la masse cristallisée qui est apparue est dissoute à chaud dans une solution concentrée de bicarbonate de sodium. Cette solution refroidie est lavée à l'éther, puis acidifiée par de l'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est recristallisé dans l'alcool.

F = 228°C

Rt = 30%

Calc.%	C	70,57	H	5,92
Tr.	C	70,22	H	5,65

Diméthyl-3,6 hydroxy-4 coumarine $C_{11}H_{10}O_3$

Nous avons opéré exactement de la même façon que pour la coumarine précédente, mais avec 3,5g de para-crésol et 5g de méthylmalonate d'éthyle. La température de la condensation est de 250°-275°C.

F = 235-237°C

Rt = 32%

Calc.%	C	69,46	H	69,35
Tr	C	69,35	H	5,41

2- COUMARINES NATURELLES

L'obtention des hydroxy-4 coumarines à partir des furochromes correspondantes est due à l'application des méthodes déjà décrites par CLARKE, ROBERTSON et SCHONBERG (53-54-56-57).

XV- Hydroxy-2 furo-3,4 diméthoxy-5,6(6)-carbéthoxy acéto phénone - $C_{15}H_{16}O_7$

Nous employons la méthode de BOYD-ROBERTSON, appliquée par SCHONBERG (54) pour la préparation de l'hydroxy-4 pimpinelline à partir de l'hydroxy-cétone correspondante mais avec un excès de sodium (30% environ).

Nous obtenons un produit brut dont une fraction est soluble dans une solution de bicarbonate de sodium. Cette solution donne par acidification l'hydroxy-4 pimpinelline

F = 183°C (alcool)

La fraction insoluble (50% du produit brut) est recristallisée dans l'alcool dilué.

F = 85°C $FeCl_3$ positif

Analyse : calc. C 58,44 H 5,23
Tr. C 5,23 H 5,34

Par un traitement acide approprié (XV) redonne l'hydroxy-4 pimpinelline. En effet :

100mg de XV sont portés à l'ébullition dans 2cm3 d'alcool avec 1cm3 d'acide chlorhydrique concentré pendant 1h. Après refroidissement, la solution est précipitée par l'eau et extraite à l'éther. La fraction éthérée est lavée à l'eau, puis avec une solution de bicarbonate de sodium qui donne par acidification un précipité blanc (0,75mg)

F = 183°C (alcool)

Son point de fusion mélangé avec un échantillon authentique d'hydroxy-4 pimpinelline ne subit pas de dépression.

Obtention des furocoumarines

La préparation des esters tosyliques des hydroxy-4 coumarines, puis leur réduction se sont effectuées dans les conditons habituelles.

Voir tableau page 96

Seul l'ester tosylique de l'hydroxy-4 pimpinelline demande quelques précautions. Le chauffage habituel de 12h au sein de l'acétone anhydre entraîne une destruction de la molécule. Un chauffage de 6h seulement laisse l'hydroxy-4 coumarine inchangée. Pour obtenir l'ester, avec un rendement de 35-40% seulement, nous avons maintenu le chauffage pendant 8h.

La désulfonylation de cet ester n'a pas posé de problème particulier.

Déméthylation des furocoumarines

a) XVI-Bergaptol- $C_{11}H_6O_4$

Nous avons employé la technique utilisant l'iodure de magnésium que SCHONBERG avait déjà utilisé dans ce cas (57). Nous obtenons les mêmes résultats.

F 274°C

La méthylation par le sulfate de diméthyle, au sein de l'acétone anhydre, sur carbonate de potassium, selon la méthode bien connue, nous reconduit au bergaptène.

b) XVII-Dihydroxy-5,7 isopimpinelline - $C_{11}H_6O_5$

1- Emploi de l'iodure de magnésium

100mg d'isopimpinelline sont dissous dans 10cm3 de benzène anhydre et ajoutés à une solution de MgI_2 (préparée selon la technique de SCHONBERG (59) à partir de 400mg d'iode et 40mg de magnésium) dans 5cm3 d'éther anhydre. Les solvants sont chassés sous vide et le résidu séché à 120°C pendant 15mn, puis la température du mélange est portée à 160-165°C.

Après un chauffage de 90mn, les produits de la réaction sont décomposés par l'acide sulfurique dilué. Le résidu obtenu est lavé à l'eau, puis avec une solution de bisulfite, et enfin, sublimé sous vide (pompe à huile) à 250°C.

F = 246°C

(XVII) se décompose à partir de 195°C. Ce point de fusion est identique à celui donné par THOMAS (60).

2- Emploi de l'acide iodhydrique

100mg d'isopimpinelline sont dissous dans 5cm3 d'anhydride acétique. A cette solution refroidie est ajouté 1,5cm3 d'acide iodhydrique fraîchement distillé sur phosphore rouge. La solution est alors chauffée doucement à reflux au bain d'huile pendant 1/2h et le mélange refroidi est versé sur la glace, donnant un précipité jaune floconneux. L'iode libéré est éliminé par addition de la quantité suffisante d'une solution saturée de bisulfite de sodium. Après 24h de repos, le précipité est filtré, lavé, sublimé.

F = 246°C se décompose à partir de 195°C.

Rt = 50%

3- Emploi de l'acide iodhydrique sous pression

50mg d'isopimpinelline dans 10cm3 d'acide acétique, en présence de 0,75cm3 d'acide iodhydrique sont chauffés 20mn en tube scellé à 180°C. Après refroidissement, la solution est traitée comme ci-dessus. Nous obtenons également les mêmes résultats.

La dihydroxy-5,7 isopimpinelline XVII obtenue par ces trois méthodes, redonne l'isopimpinelline par méthylation par le sulfate de diméthyle, dans l'acétone anhydre, à reflux, en présence de carbonate de potassium.

- Hydroxy-5 (ou 7) isopimpinelline - $C_{11}H_6O_5$ (?)

50mg d'isopimpinelline et 50mg de chlorure d'aluminium, en présence d'une pincée de chlorure de sodium sont portés au bain métallique à 170°-180°C pendant 1/2 heure.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris par l'eau, décomposé par l'acide chlorhydrique dilué. Le résidu est lavé à l'eau, filtré, recristallisé (alcool)

F = 270°C

Nous n'avons donc pas affaire à la dihydroxy-5,7 isopimpinelline. Mais ce composé, soluble à froid dans la soude 5%, redonne l'isopimpinelline par méthylation. Nous devons donc être en présence, sans doute, de l'un des deux dérivés monométhylés.

-=-=-=-=-

BIBLIOGRAPHIE

1- K.ELBS,J.Prakt.Chem. 1893,48,179

2- G.BARGELLINI,L.MONTI,Gazz.Chim.Ital.1915,45,(1),90

3- T.R.SESHADRI,K.RAO,Proc.Indian Acad.Sci. 1947,25 A 417-26,432-7,444-8

4- T.R.SESHADRI,K.RAO,Proc.Indian Acad.Sci. 1947,26 A 13-17,18-21

5- T.R.SESHADRI,J.C.S.,1954,3065

6- M.D.BHAVSAR,R.D.DESAI,Indian J.Pharm.1951,13,200-4

7- M.D.BHAVSAR,R.D.DESAI,J.Indian Chem.Soc.1954,31,141-4

8- R.D.DESAI,J.V.PARGHI,J.Indian Chem.Soc. 1956,33,661-4

9- G.W.KENNER,M.A.MURRAY,J.C.S.,1949,S 178

10- R.MOZINGO,J.A.C.S.,1943,65,1013

11- P.KARRER,Helvetica,1950,812

12- R.VENKATARAMAN,Proceed.Ind.Acad.Sci. 1953,38,40

13- T.R.SESHADRI,A.C.JAIN,Proceed.Ind.Acad.Sci. 1953,38,294

14- T.R.SESHADRI,Tetrahedron, 1960,8,64

15- A.A.SHAMSHURIN,Trudy Uzbeksogo Gesudarst.Univ.(N.S.) N°25,Khim N°1,1-8 (1941)

16- T.R.SESHADRI,V.N.GUPTA,A.C.JAIN,Proceed.Ind.Acad.Sci. 1953,38,470

17- C.F.HUEBNER,K.P.LINK,J.A.C.S.,1945,67,99

18- C.MENTZER,P.MEUNIER,C.R.Acad.Sci. 1947,67,99

19- M.IKAWA,M.STAHMAN,K.P.LINK,J.C.S.,1944,66,902

20- P.VERCIER,D.MOLHO,C.MENTZER,Bull.Soc.Chim.1950,1248

21- R.ANSCHUTZ,Ber.1903,36,465

22- R.ANSCHUTZ et coll. Ann.1909,367,169-263 368,23-52

23- E.SPATH,A.SIMON,S.LINTER,Ber.1936,69 B,1656-64

24- K.GHOSH,J.Ind.Chem.Soc. 1947,24,321-2

25- H.PAULY,K.LOCKEMANN,Ber.1915,48,28-32

26- M.STAHMANN,I.WOLFF,K.P.LINK,
a)J.A.C.S.1943,65,2285-7 - Brit.578589,1946
C.A.1947,41,2443
C.A.1949,43,6671

b)J.A.C.S.1943,65,2288-92

c)J.A.C.S.1943,65,2292-93

27- A.SONN,Ber.1907,50,1292,1305

28- K.HOESCH,Ber. 1915,48,1122

29- K.H.BAUER,F.SCHRODER,Arch.Pharm.1921,259,53-59

30- J.BOYD,A.ROBERTSON,W.B.WHALLEY,J.C.S.,1948,174-6

31- G.JONES,A.MACKENSIE,A.ROBERTSON,W.B.WHALLEY,
J.C.S.,1949,562-9
A.ROBERTSON,J.C.S.1950,895

32- Melle URBAIN,C.MENTZER,Bull.Soc.Chim. 1944,II,171

33- C.MENTZER, Thèse, Paris 1947

34- P.VERCIER, Thèse,Lyon, 1951

35- Bel.17,488 (I)257 - (II),469

36- I.M.HEILBRON,R.HILL,J.C.S.1927,1705-8

37- Bel.17,328 -(I),170 -(II),469

38- H.SIMONIS, Ber.1915,48,1584
K.FRIES, Ann.1911,369,99
W.H.PERKIN,J.C.S.1875,28,II
I.M.HEILBRON,R.HILL,J.C.S.1927,22

39- Bel,17,373

40- A.SCHIANELLO,E.SABASTIANI,Gazz.Chim.Ital. 1953,83,
647-54

41- T.NAKABAYASHI,K.YAMASAKI,J.Pharm.Soc.Japan,1954,74
590-3

42- K.BARTSCH,Ber.1903,36,1969

43- K.BARTSCH,Ber.1903,36,1971

44- F.MAYER,G.BALLE, Ann.1914,403,182

45- B.N.GHOSH,J.C.S.,1916,109,116

46- a) E.SPATH,M.PAILER,Ber.1935,68 B,940

b) D.B.LIMAYE,D.D.GANGAL,Rasayanam.1936,I,15
D.B.LIMAYE,Rasayanam. 1939,I,187
D.N.SHAH,N.M.SHAH,J.Org.Chem. 1954,19,1938
RODIGHIERO,C.ANTONELLO,Ann.Chim.(Roma) 1956,46,960
G.ANTONELLO,Gazz.Chim.Ital.1958,88,415-33
K.D.KAUFMAN,J.Org.Chem.1961,26,117

47- a)E.SPATH,B.L.MANJURAT,M.PAILER,H.S.JOIS,Ber.1936, 69 B,1087

b)E.C.HORNING,D.B.REISNER,J.A.C.S.1948,70,3619
J.A.C.S.1950,72,1514

C.LAGERCRANTZ,Acta Chem.Scand. 1956,10,647

c)G.CAPORALE,Farmaco (Pavia) Ed.Sci.1958,13,784

48- E.SPATH,Ber.1937,70,478

49- A.ROBERTSON,J.C.S. 1937,293

50- F.WESSELY,F.KALLAB,Mon.1932,59,61

51- M.E.BRUKKE,B.E.CHUDENSEN,J.Org.Chem. 1959,24,523

52- J.R.CLARKE, A.ROBERTSON,J.C.S. 1949,302

53- A.SCHONBERG,J.A.C.S.,1950,1611

54- A.SCHONBERG,J.A.C.S.,1955,5438

55- E.SPATH,W.GRUBER,Ber.1941,74,1492

56- A.ROBERTSON,J.C.S.1952,4956

57- A.SCHONBERG,J.A.C.S.1955,2564

58- D.M.DONNELY,P.B.GREEN,Chem.Ind.1958,892

59- A.SCHONBERG,J.A.C.S.,1944,462

60- H.THOMS,Ber.1911,44,3325
1912,45,3705

-=-=-=-

CONCLUSIONS GENERALES

Nous nous étions proposé la mise au point de nouvelles méthodes de synthèses de coumarines non substituées en position 4, nous donnant ainsi accès aux coumarines naturelles.

La première méthode envisagée, la condensation thermique des phénols avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle nous a permis d'obtenir de telles coumarines.

Nous avons pu ainsi synthétiser :

- l'ombelliférone, le citroptène, l'esculétine et leurs dérivés dans le domaine des coumarines naturelles, à partir respectivement de la résorcine, de la phloroglucine et de l'oxyhydroquinone.

- la benzo-5,6 et la benzo-7,8 coumarines, dans le domaine des coumarines purement synthétiques, à partir du β-naphtol et de l'α-naphtol, montrant la réactivité particulière des naphtols, voisine de celle des polyphénols : dans ce type de condensation, en effet, les monophénols ne nous ont donné aucun résultat (tableaux récapitulatifs pages 25 et 26)

Il est intéressant de noter, que dans le cas de la résorcine, des auteurs utilisant l'éthylate de sodium comme catalyseur, avaient également réussi cette condensation, aboutissant au même composé que la condensation thermique sans catalyseurs. Généralisant l'emploi de l'éthylate de sodium, nous avons constaté que seule la résorcine donne des rendements acceptables en coumarine.

Par contre, l'emploi de l'acide sulfurique qui n'avait jamais été étudié comme catalyseur dans ces condensations, donne dans la plupart des exemples, et avec des rendements souvent compétitifs avec la méthode thermique, des résultats analogues à cette dernière.

Dans une seconde méthode, nous pensions obtenir des coumarines non substituées en position 4 par déshydrogénation des dihydrocoumarines correspondantes.

Pour cela, nous voulions réaliser une synthèse directe de ces dihydrocoumarines par condensation des bases de MANNICH des phénols avec les malonates. Seule une spirodihydrocoumarine, la spiro-3,3' bis (benzo-5,6 dihydro-3,4 coumarine) a pu être obtenue. Nous avons démontré sa structure par voie synthétique, par l'intermédiaire de l'acide [(méthoxy-2 napht)-yl-1] bis acétique. Mais nous avons du abandonner cette méthode comme nouvelle voie d'accès des coumarines non substituées en position 4.

Enfin, après avoir réalisé l'oxydation nucléaire des coumarines, par application de la méthode d'ELBS de parahydroxylation des phénols par le persulfate de potassium, qui nous a permis de passer sans substitution préalable des coumarines monohydroxylées aux coumarines polyhydroxylées correspondantes. Nous avons pu mettre au point une méthode de déshydroxylation des coumarines qui nous a conduit des hydroxy-4 coumarines aux coumarines non substituées en position 4 correspondantes.

Dans cette dernière méthode, nous avons utilisé l'ester tosylique de ces hydroxy-4 coumarines, qui se laisse désulfonyler dans un milieu réducteur approprié (Zn, HCl, alcool), valable seulement pour ces dérivés énoliques : l'emploi des coumarines possédant des hydroxyles nucléaires nous conduit à un échec.

Nous avons appliqué cette méthode originale à de nombreuses coumarines possédant des substitutions diverses, telles que méthyl ou phényl en 3, et des groupements méthyles, méthoxy ou benzo dans les autres positions (tableaux récapitulatifs pages 76 à 81).

Dans le domaine des coumarines naturelles, nous avons pu synthétiser ainsi des furocoumarines particulièrement difficiles d'accès et mettre en évidence un passage des furochromones aux furocoumarines, permettant ainsi, du point de vue biogénétique, de leur envisager un précurseur commun, étant donné leur présence dans des espèces végétales apparentées. C'est ainsi que la khelline, l'isokhelline et la visnagine nous ont permis, par la méthode de BOYD-ROBERTSON, d'obtenir les hydroxy-4 coumarines correspondantes, puis par notre méthode de réduction, de passer respectivement à l'isopimpinelline à la pimpinelline et au bergaptène.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE 1

METHODES GENERALES DE SYNTHESE DES COUMARINES NON SUBSTITUEES EN POSITION 4.. 5

1- Méthode de PERKIN 5
2- Méthode de PECHMANN 7

Bibliographie 10

CHAPITRE I - CONDENSATION THERMIQUE DES PHENOLS AVEC L'ETHOXYMETHYLENE MALONATE D'ETHYLE 11

1- INTRODUCTION 12

1- Condensation des phénols avec les malonates 12
2- Emploi de l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle 14

II- SYNTHESE DES COUMARINES NON SUBSTITUEES EN POSITION 4 16

A- Coumarines naturelles 16
B- Coumarines synthétiques 22
C- Conclusions 24

III- PARTIE EXPERIMENTALE 27

Bibliographie 36

CHAPITRE II - DESHYDROGENATION DES DIHYDRO-COUMARINES SPIRO-3,3' BIS (BENZO-5,6 DIHYDRO-3,4 COUMARINE) 38

I- INTRODUCTION 39

1-Modes d'obtention des dihydro-coumarines 39
2-Emploi des bases de Mannich 41

II- SPIRO-3,3' BIS (BENZO-5,6 DIHYDRO-3,4 COUMARINE 43

1-Obtention 43
2-Etude du composé 45
3-Preuves de structure 47
4-Mécanisme de la réaction 50

III- PARTIE EXPERIMENTALE 51

Bibliographie 56

CHAPITRE III - OXYDATION ET REDUCTION NUCLEAIRES 58

A- OXYDATION NUCLEAIRE 59
B- REDUCTION NUCLEAIRE 62

I-PRINCIPE DE LA METHODE 62

1-Principe général,emploi des esters tosyliques 62
2-Application aux coumarines 63

II-APPLICATION AUX HYDROXY-4 COUMARINES 66

1ère Partie : Mise au point de la méthode d'hydrogénolyse 66
1-Obtention des hydroxy-4 coumarines ... 66
2-Mise au point de la méthode d'obtention des coumarines non substituées en position 4 68
3-Mécanisme 70
4-Techniques utilisées 72

2ème Partie : Application à la synthèse des coumarines non substituées en position 4 74
1-Coumarines synthétiques 74
2-Coumarines naturelles 82
a) Intérêt des furocoumarines 82
b) Méthodes classiques de synthèse des furocoumarines 83
c) Obtention des furocoumarines par désulfonylation 86
d) Etude des furocoumarines synthétisées 88

C- PARTIE EXPERIMENTALE 92

Bibliographie 99

CONCLUSIONS GENERALES 102

D E U X I E M E T H E S E

Propositions données par la Faculté

" CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE
AUX HAUTES TEMPERATURES "

Vu :

les Membres du Jury

MM.J.COLONGE
R.PARIS
J.CHOPIN
C.MENTZER

Vu et approuvé
pour le Doyen de la
Faculté des Sciences
l'Assesseur

M.BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :
Lyon, le 9 Octobre 1961

Président du Conseil de l'Université
P.LOUIS

Association Typographique Lyonnaise
85 bis Cours Tolstoï
LYON VILLEURBANNE